



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ETIOLOGIA DAS ÚLCERAS DE CÓRNEA EM CÃES – ESTUDO RETROSPETIVO DE 69
CASOS CLÍNICOS

DÍDIA PAULA ALEXANDRE VILELA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Graça Maria Alexandre Pires Lopes
de Melo

Doutora Esmeralda Sofia da Costa Delgado
Dr. Diogo Nuno Alves Costa Magno

ORIENTADOR

Dr. Diogo Nuno Alves Costa Magno

CO-ORIENTADOR

Doutor Fernando António da Costa
Ferreira

2019

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ETIOLOGIA DAS ÚLCERAS DE Córnea em cães – estudo retrospectivo de 69
casos clínicos

DÍDIA PAULA ALEXANDRE VILELA

DISSERTAÇÃO DE Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Graça Maria Alexandre Pires Lopes
de Melo

Doutora Esmeralda Sofia da Costa Delgado
Dr. Diogo Nuno Alves Costa Magno

ORIENTADOR

Dr. Diogo Nuno Alves Costa Magno

CO-ORIENTADOR

Doutor Fernando António da Costa
Ferreira

2019

LISBOA

Dedicatória

Aos meus queridos e amados Pais

AGRADECIMENTOS

Para muitos, a dissertação de mestrado representa apenas mais uma etapa, a última. Para mim, foi a maior das travessias no deserto. Cheia de tempestades de areia. Cheia de paragens para me abrigar. O oásis vislumbrado sempre foi o sonho de criança, “ser veterinária”. Fui caminhando ao ritmo possível, já adulta. Solitária, mas não sozinha. Publicamente agradeço a solidariedade de quem me acompanhou, em todo o percurso ou apenas em parte dele. De quem não deixou, por palavras ou gestos, que um grão de areia travasse o motor da minha já esmorecida vontade. Não foi fácil, mas consegui, cheguei ao fim.

Ao meu orientador, Dr. Diogo Magno, agradeço por toda a disponibilidade demonstrada, apesar dos meus contratempos e dificuldades, e por todos os conhecimentos transmitidos, especialmente naquela que se tornou a minha área de eleição, a oftalmologia.

Ao meu co-orientador, Professor Fernando Ferreira, por ter estado sempre presente nas minhas ausências, com paciência e compreensão, por me orientar e aconselhar, por me receber sempre com energia positiva e não me deixar nunca sair sem incentivo e entusiasmo para continuar.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Restelo. Se no primeiro dia de estágio saí a chorar por me sentir tão deslocada e incapaz, no último chorei mais ainda por não querer ir embora e interromper a aprendizagem com os melhores. Foi um privilégio conhecer a excelência dos cuidados veterinários. À equipa médica, agradeço toda a disponibilidade para ensinarem e estimularem o sentido crítico e científico no meio do caos em que se torna o ambiente hospitalar. À equipa de enfermagem, uma vénia, o vosso trabalho, sobretudo no internamento, é incrível, incansável e imprescindível!

À mais querida colega de estágio, Telma, com quem partilhei dificuldades e frustrações, muitas gargalhadas sem nexo e uma amizade pura e inesquecível.

Às melhores colegas de curso, Patrícia e Teresa, por horas intermináveis de aulas teóricas (que cromas!), de trabalhos de grupo (que perfeccionistas!), de reclamações várias (que reivindicativas!). Sempre juntas. Por serem o que levo de melhor da FMV. Por serem as colegas que se tornaram grandes amigas, que me acompanharam nos piores momentos do meu (per)curso e não desistiram de mim. Obrigada, meninas!

Ao Aníbal, por todos os momentos em que me reconfortou e encorajou a avançar e a acreditar no meu valor e nas minhas capacidades, com e por amor. Pela dedicação e paciência com que me ouviu despejar matéria entediante ao telefone. Pelo humor com que inventou nomes estranhos para se familiarizar com os termos mais técnicos (e boicotar os meus monólogos, claro está!), mas sobretudo para me provocar o riso. Por se orgulhar de mim e das minhas conquistas, mesmo tendo chegado nos piores anos do (per)curso. Obrigada por me acompanhares, o melhor que soubeste, num caminho tão desconfortável para ti. Felizmente, tudo mudou e agora sou eu que me orgulho de ti!

Aos melhores do meu mundo, Pai e Mãe, que com grande esforço me possibilitaram todos estes anos de aprendizagem, respeitando sempre as minhas escolhas. Se nunca me senti verdadeiramente à deriva, foi graças a vocês. Sempre presentes, no bom e no mau, com o mesmo amor, incondicional. Obrigada por serem o meu pilar, a minha bússola, a minha rede de segurança. O exemplo mais nobre de família. Por acreditarem e confiarem em mim desde sempre. Por me ajudarem a conquistar tudo o que tenho e tudo o que sou, sobretudo isso. Que seja capaz de vos retribuir em dobro e arrancar-vos o maior e mais orgulhoso sorriso!

Aos que já não poderão ver-me terminar, mas que viveram a felicidade de saber que a sua única neta seria “doutorinha”. À avó que representa os ausentes e que incorpora e reúne a vaidade de todos eles.

Aos queridos cães que marcaram a minha vida, Gil, Reef e Floco. Cada um no seu tempo e lugar. Guardo-vos a todos nas memórias mais felizes. Em especial, ao meu Reefinho, “a pior cabaia de sempre”, mas a quem voltaria a dar tudo sem hesitar. Se o amor te pudesse ter salvado, viverias eternamente...

A todos os amigos, colegas de trabalho e familiares que torceram por mim e pelo meu sucesso pessoal e profissional, o meu muito obrigada!

ETIOLOGIA DAS ÚLCERAS DE CÓRNEA EM CÃES – ESTUDO RETROSPETIVO DE 69 CASOS CLÍNICOS

RESUMO

A úlcera de córnea representa uma quebra ou rutura do epitélio corneano, que pode constituir uma ameaça à integridade total do globo ocular, com consequente comprometimento da visão. No cão, além duma ocorrência comum, é efetivamente uma das principais causas evitáveis de cegueira.

A etiologia da ulceração corneana canina engloba múltiplas causas, endógenas e exógenas, de diminuição da proteção do epitélio e de aumento da abrasão da córnea. Apesar das evidências recentes da predisposição de certas raças braquicefálicas para a doença ulcerativa da córnea, relações com outros parâmetros individuais permanecem pouco documentadas.

O presente estudo retrospectivo teve como objetivo contribuir para a caracterização da ulceração corneana na população em estudo (69 casos clínicos diagnosticados em 55 cães, no Hospital Veterinário do Restelo, de janeiro de 2014 a abril de 2015), sobretudo quanto à etiologia. Adicionalmente, procurou encontrar relações estatísticas entre esta e outras variáveis clínico-patológicas.

A população estudada apresentou uma idade média de $6,61 \pm 4,52$ anos, com a maioria dos casos de ulceração corneana registados na faixa etária acima dos 7 anos de idade (51%) e em pacientes de raça indeterminada (13%). A lesão mais frequente foi do tipo estromal superficial (62%). A etiologia foi determinada em 42% dos casos (20% primária e 22% secundária) e presumida em 26% deles. O traumatismo foi a etiologia secundária mais frequente (70%) e, na sua maioria, devido a defeito de anexos oculares (52%).

Neste estudo concluiu-se que a etiologia da ulceração se relaciona com a distribuição etária do paciente, sendo que a primária aumenta com a idade e é mais prevalente nos cães seniores, acima dos 7 anos, e a secundária ocorre maioritariamente em cães de idade jovem, inferior a um ano. Demonstrou-se ainda que para a etiologia traumática de ulceração corneana, as raças braquicefálicas *Bulldog* inglês, *Pequinois*, *Pug* e *Shih Tzu* estão entre as mais predispostas.

Palavras-chave: úlcera de córnea, etiologia, distribuição etária, predisposição, raças braquicefálicas.

ETIOLOGY OF THE CORNEAL ULCERS IN DOGS: A RETROSPECTIVE STUDY OF 69 CASES

ABSTRACT

Ulceration of the cornea is characterized by a break or rupture of the corneal epithelium, which can pose a threat to the integrity of the eyeball, with consequent vision impairment. In dogs, in addition to being a common finding, it is effectively one of the leading causes of preventable blindness.

The etiology of canine corneal ulceration encompasses multiple causes, both endogenous and exogenous, of decreased protection of the epithelium and increased corneal abrasion. Despite recent evidence of predisposition of specific brachycephalic breeds for development of ulcerative corneal disease, associations with other individual markers remain poorly documented.

This retrospective study aimed to contribute to the characterization of corneal ulceration, particularly regarding etiology, in the studied population (69 clinical cases diagnosed in 55 dogs, at Veterinary Hospital of Restelo, from January of 2014 to April 2015). Additionally, it sought to identify statistical associations between etiology and other clinicopathological factors.

The studied population registered a mean age of 6.61 ± 4.52 years, with the majority of cases of corneal ulceration recorded in the age group above 7 years of age (51%) and in crossbreed patients (13%). The most frequent type of lesion identified was superficial stromal (62%). The etiology was determined in 42% of the cases (20% primary and 22% secondary) and presumed in 26% of them. Trauma was the most frequent secondary etiology (70%) and, in the majority of cases, due to ocular adnexal defects (52%).

This study concluded that the etiology of ulceration is related to the patient's age: primary etiology increases with age, and is more prevalent in senior dogs, older than 7 years; and secondary etiology occurs mostly in younger dogs, less than one year old. Moreover, it has been shown that considering traumatic etiology of corneal ulceration, the brachycephalic breeds including English Bulldog, Pequiniois, Pug and Shih Tzu are among the most predisposed.

Key words: corneal ulcer, etiology, age distribution, predisposition, brachycephalic breeds.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO.....	iii
ABSTRACT	v
ÍNDICE GERAL	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xiii
ÍNDICE DE TABELAS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	xv
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO I – Estágio curricular em ambiente hospitalar	2
1. Considerações gerais	2
2. Atividades realizadas em cada serviço hospitalar	2
CAPÍTULO II – Revisão bibliográfica	5
1. Córnea	5
1.1. Posicionamento e relevância da córnea no globo ocular	5
1.2. Anatomia da córnea	5
1.3. Histologia da córnea	7
1.3.1. Epitélio	7
1.3.2. Membrana de Bowman	9
1.3.3. Estroma	9
1.3.4. Membrana de Descemet	11
1.3.5. Endotélio	12
1.4. Relação anatomo-histológica da córnea com os elementos oculares adjacentes	13
1.4.1. Esclera e limbo esclero-corneano	13
1.4.2. Humor aquoso e íris	14
1.5. Fisiologia da córnea	16
1.6. Relação anatomo-fisiológica da córnea com as restantes estruturas que integram a superfície ocular.....	17
1.6.1. Pálpebras, conjuntiva e membrana nictitante – Proteção e limpeza	17
1.6.2. Aparelho lacrimal – Nutrição e limpeza	20
1.6.2.1. Filme lacrimal	21
1.7. Nutrição e metabolismo da córnea	23
1.8. Inervação e sensibilidade da córnea	24
1.9. Imunidade da córnea	26
1.10. Mecanismos de resposta à agressão	27
1.10.1. Resposta inflamatória da córnea.....	28
1.10.2. Reparação corneana normal	28
2. Doença ulcerativa da córnea em cães	31
2.1. Ulceração corneana	31

2.1.1.	Etiologias mais comuns	31
2.2.	Classificação da lesão ulcerativa	34
2.2.1.	Quanto à profundidade – Superficial <i>versus</i> profunda	34
2.2.2.	Quanto à duração – Simples <i>versus</i> complicada	35
2.2.2.1.	Defeitos epiteliais corneais crônicos espontâneos	35
2.2.2.2.	Úlceras “ <i>melting</i> ” ou malácia estromal	36
2.3.	Diagnóstico de ulceração corneana	37
2.3.1.	Exames complementares de diagnóstico	38
2.3.1.1.	Exames clínicos – Corantes oftálmicos	38
2.3.1.2.	Exames laboratoriais – Amostras da superfície ocular	41
2.4.	Maneio da ulceração corneana	42
2.4.1.	Terapêutica médica	42
2.4.1.1.	Considerações farmacológicas oculares	44
2.4.2.	Terapêutica cirúrgica	46
2.4.2.1.	Particularidades da terapêutica de úlceras indolentes	51
CAPÍTULO III – Estudo retrospectivo		54
1.	Objetivos	54
2.	Material e métodos	54
2.1.	Amostra em estudo	54
2.2.	Recolha dos dados e critérios de inclusão	54
2.3.	Processamento dos dados e análise estatística	55
3.	Resultados	56
3.1.	Caraterização da amostra em estudo	56
3.1.1.	Tipo de consulta	56
3.1.2.	Raça	56
3.1.3.	Idade e distribuição etária	57
3.1.4.	Género	57
3.2.	Caraterização da ulceração corneana	58
3.2.1.	Tipo de úlcera	58
3.2.2.	Etiologia	58
3.3.	Análise inferencial da etiologia e do tipo de úlcera	61
3.3.1.	Relação entre a etiologia e a raça	61
3.3.2.	Relação entre a etiologia e a distribuição etária	61
3.3.3.	Relação entre a etiologia e o género	61
3.3.4.	Relação entre a etiologia e o tipo de úlcera	62
3.3.5.	Relação entre o tipo de úlcera e a raça	63
3.3.6.	Relação entre o tipo de úlcera e a distribuição etária	63
3.3.7.	Relação entre o tipo de úlcera e o género	63
3.4.	Análise inferencial da etiologia secundária ou presumivelmente secundária	64
3.4.1.	Relação entre a etiologia secundária ou presumivelmente secundária e a raça	64
3.4.2.	Relação entre a etiologia secundária ou presumivelmente secundária e a distribuição etária	64

3.4.3.	Relação entre a etiologia secundária ou presumivelmente secundária e o género	65
3.4.4.	Relação entre a etiologia secundária ou presumivelmente secundária e o tipo de úlcera	66
3.5.	Análise inferencial da etiologia traumática	66
3.5.1.	Relação entre a etiologia traumática e a raça	66
3.5.2.	Relação entre a etiologia traumática e a distribuição etária	67
3.5.3.	Relação entre a etiologia traumática e o género.....	68
3.5.4.	Relação entre a etiologia traumática e o tipo de úlcera	68
4.	Discussão dos resultados.....	69
4.1.	Caraterização da população em estudo	69
4.2.	Caraterização da ulceração corneana.....	70
4.3.	Análise inferencial da etiologia e do tipo de úlcera	72
4.4.	Análise inferencial da etiologia secundária ou presumivelmente secundária	73
4.5.	Análise inferencial da etiologia traumática	74
5.	Considerações finais	74
	BIBLIOGRAFIA.....	76
	ANEXOS	80

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: A. Posicionamento da córnea no globo ocular (adaptado de Miller, 2008). B. Principais elementos óticos do olho em corte horizontal (adaptado de: https://www.ufmg.br/online/arquivos/028100.shtml).....	5
Figura 2: Exemplar de raça <i>Pug</i> com morfologia braquicefálica extrema (adaptado de: https://www.dovepress.com/strategies-for-the-management-and-prevention-of-conformation-related-r-peer-reviewed-fulltext-article-VMRR).	6
Figura 3: Corte transversal da córnea canina. A. Representação esquemática (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013). B. Vista histológica, numa ampliação de 100x, revelando quatro camadas: epitélio anterior (AE), estroma (S), membrana de Descemet (DM) e endotélio (E) (adaptado de Samuelson, 2013).....	7
Figura 4: A. Vista histológica do epitélio anterior da córnea canina, numa ampliação de 400x, onde se identificam as células colunares basais (BC), as células poliédricas aladas (WC) e as células superficiais epiteliais escamosas (SC) (adaptado de Samuelson, 2013). B. Ilustração do epitélio corneano, onde além destas células (A, B e C, respetivamente) é possível identificar a membrana epitelial basal (D), que o limita inferiormente, e a camada de microvilosidades (G) na sua superfície, que ajudam a reter o filme lacrimal. Já no estroma corneano, é possível identificar fibroblastos modificados (E), fibras de colagénio (F), fibras nervosas sensoriais (trigémio) (H), que penetram o epitélio pela sua base, bem como linfócitos (I) em migração (adaptado de Maggs, 2008).	9
Figura 5: A. Ilustração do estroma corneano, com destaque para a disposição das lamelas fibrilares. B. Representação da orientação normal das fibrilas de colagénio estromais, em corte transversal. De notar a disposição equidistante exata entre elas, que explica a transparência da córnea. C. Representação do arranjo desordenado das fibrilas, decorrente de situações de edema, de alterações na substância fundamental, de formação de cicatrizes ou de infiltrações dos espaços interlamelares por substâncias minerais ou lipídicas (adaptado de Maggs, 2008).	10
Figura 6: Vista histológica das camadas internas da córnea: membrana de Descemet ou limitante posterior (LP) e endotélio (ENP) (adaptado de: http://medicinaveterinaria2014.blogspot.pt/2014/06/olhos-e-orelhas-orgaos-dos-sentidos.html).....	12
Figura 7: A. Aparência normal do olho e anexos no cão (olho direito) (adaptado de Townsend et al., 2009). B. Vista histológica geral do limbo esclero-corneano canino, numa ampliação de 400x, mostrando a transição do tecido conjuntivo irregular da esclera (S) para o tecido conjuntivo altamente organizado da córnea (C) (adaptado de Samuelson, 2013).	14
Figura 8: Ilustração do fornecimento sanguíneo no olho canino, com destaque para o limbo esclero-corneano, altamente vascularizado. De notar a total avascularidade da córnea (adaptado de Miller, 2008).	14
Figura 9: Ilustração das estruturas que compõem o ângulo iridocorneal ou ângulo de filtração (adaptado de: https://www.mcgill.ca/ophthalmology/files/ophthalmology/styles/wysiwyg_large/public/images/glaucoma.jpg?itok=w5WslhFu).	15
Figura 10: Possíveis sequelas de úlceras profundas. A. Descemetocélio. B. Sinéquia anterior. C. Prolapso de íris (adaptado de Maggs, 2008 e de: https://www.atlasophthalmology.net/photo.jsf?node=3941&locale=pt).	15

Figura 11: A. Ilustração da anatomia da superfície ocular canina (vista frontal). B. Exposição da superfície bulbar da membrana nictitante, por eversão manual, evidenciando os folículos linfóides (adaptado de: http://veteriankey.com/third-eyelid-2/).	17
Figura 12: Ilustração do aparelho lacrimal canino. A. Topografia das glândulas lacrimais (principal e acessória) (adaptado de: http://www.merckvetmanual.com/eye-and-ear/ophthalmology/nasolacrimal-and-lacrimal-apparatus). B. Estruturas presentes nos bordos palpebrais e no canto medial do olho (adaptado de Murphy et al., 2012).	21
Figura 13: Representação da estrutura do filme lacrimal (adaptado de: http://www.collinsoptometrists.com.au/dry-eye-clinic/understanding-the-tear-film-and-dry-eye/).	22
Figura 14: Representação da origem, densidade e organização da inervação da córnea. A. Dentro da órbita, o nervo nasociliar origina os nervos ciliares longos, que percorrem o globo ocular e lhe fornecem inervação sensorial (Miller, 2008) (adaptado de: https://www.slideshare.net/Lhacha/anatomy-and-physiology-of-cornea). B. O nervo ciliar longo (A) abastece a região limbal e envia ramos para a córnea superficial (estroma anterior e epitélio), onde se concentram múltiplas terminações (D). De notar a escassez/ausência de nervos na córnea profunda (estroma posterior e membrana de Descemet) (C) (adaptado de Samuelson, 2013). C. Os nervos estromais penetram a lâmina basal e ramificam-se num conjunto de fibras sub-basais que correm horizontalmente e originam uma profusão de terminações intra-epiteliais (adaptado de: http://aibolita.com/eye-diseases/38894-subbasal-nerve-plexus.html#z1166).	25
Figura 15: Execução da técnica de estesiometria corneal num exemplar adulto de raça Beagle (A) e num de raça Pug (B). O filamento de nylon está em contacto com a córnea axial (adaptado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352012000300008 e http://www.visionvet.it/wp-content/uploads/estesiometria_tramite_cochet-bonnet-960x720.jpg).	26
Figura 16: Sequência da vascularização corneana (adaptado de Maggs, 2008).	30
Figura 17: Vasculatura superficial e profunda num cão com úlcera profunda da córnea. De notar também o edema difuso da córnea (adaptado de Maggs, 2008).	30
Figura 18: Causas comuns de ulceração corneana no cão. QCS, queratoconjuntivite seca (adaptado de Maggs, 2008).	31
Figura 19: A. Pálpebra normal. De notar a posição dos cílios relativamente ao orifício da glândula de Meibomius. B. Distiquíase – os cílios emergem do orifício da glândula. C. Cílio ectópico – o cílio surge da glândula, mas emerge através da conjuntiva palpebral. D. Triquíase – os cílios ou pelos faciais surgem numa localização normal, mas alcançam a córnea devido a conformação facial ou palpebral alterada (adaptado de Maggs, 2008).	33
Figura 20: Exemplares de diferentes tipos de úlceras corneanas e respetivos padrões característicos de coloração com fluoresceína. A. Úlcera superficial. B. Úlcera estromal profunda. C. Descemetocélio (em paciente anestesiado). D. Úlcera indolente (adaptado de Maggs, 2008).	39
Figura 21: Exemplo de positividade ao rosa bengala, em padrão pontuado, numa córnea de cão vascularizada devido a QCS (adaptado de Rosolen et al., 2009).	41
Figura 22: Enxerto conjuntival pediculado. A. Ilustração da colheita de um pedículo da conjuntiva bulbar e da sua rotação sobre o defeito corneano (Maggs, 2008). B. Ilustração da sutura do pedículo à córnea com suturas simples interrompidas, que começam na sua extremidade distal, e encerramento do local de colheita com uma sutura simples contínua; C. Fotografia de caso real, já	

com a úlcera cicatrizada e antes do suprimento sanguíneo ser interrompido através do corte da base do enxerto (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013).	47
Figura 23: A e B. Enxerto conjuntival em ponte ou bipediculado – estando ligado à conjuntiva nas duas extremidades, aumenta o suprimento vascular e iguala as forças de retração que podem causar deiscências (Maggs, 2008). C e D. Enxerto conjuntival em capuz ou de 180 graus – indicado para lesões corneanas periféricas, o enxerto é avançado para cobrir a lesão e é suturado no local com duas ou quatro suturas simples interrompidas ou com um padrão de sutura contínua. E, F e G. Enxerto total ou de 360 graus – colhido por incisão perilimbal completa (E) e avanço centrípeto da conjuntiva, este enxerto não requer suturas corneanas (Maggs, 2008); é encerrado suturando-se a si mesmo, em forma de bolsa (F) ou em padrão de colchão horizontal (G) (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013).	48
Figura 24: Enxerto conjuntival em ilha. A. Ilustração da colheita do enxerto insular da conjuntiva palpebral, com uso de uma pinça de calázio para fixação do tecido; B. Ilustração da sutura do enxerto de ilha sobre o defeito na córnea em todo o seu perímetro (adaptado de Maggs, 2008). C. Fotografia de caso real (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013); a conjuntiva enxertada será incorporada como uma porção translúcida da córnea (Kern, 2006).	49
Figura 25: Úlcera corneana após aplicação tópica de adesivo tecidual de cianoacrilato (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013).	50
Figura 26: Técnica de desbridamento epitelial corneano em cães com DECCE. A. Desbridamento num Golden Retriever de 9 anos de idade, utilizando dois aplicadores de ponta de algodão, um para remover o epitélio solto e outro para evitar o prolapso da terceira pálpebra (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013). B. Desbridamento num Boxer, utilizando a broca com ponta de diamante (adaptado de: http://vetsimon.blogspot.com/2014/07/ulcer-in-boxers-eye.html).	52
Figura 27: Queratotomia em grelha como técnica cirúrgica reparadora da queratite ulcerativa indolente canina (adaptado de: http://www.vetttv.org/esp/video/la_queratotomia_como_tecnica_quirurgica_reparadora_de_queratitis_ulcerativas/9).	53
Figura 28: Ilustração da ulceração corneana e dos diferentes níveis de profundidade considerados no presente estudo retrospectivo (adaptado de: https://vcahospitals.com/-/media/vca/images/lifelearn-images/corneal_ulcer1.ashx?la=en&hash=F9043BF51880D9B2556222340C71F509941BB52A).	58

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Frequências absolutas e relativas do tipo de consulta (n=69).	56
Gráfico 2: Distribuição de valores da idade na população em estudo (n=68).	57
Gráfico 3: Frequências absolutas e relativas da distribuição etária (n=69).	57
Gráfico 4: Frequências absolutas e relativas do tipo de úlcera, de acordo com a profundidade da lesão ilustrada na figura 28 (n=69).....	58
Gráfico 5: Frequências absolutas e relativas resultantes do agrupamento das etiologias secundária e presumivelmente secundária (n=33).	60
Gráfico 6: Frequências absolutas e relativas da etiologia traumática da ulceração corneana registada na amostra (n=23).	60
Gráfico 7: Distribuição da frequência relativa da etiologia por grupo etário.	61
Gráfico 8: Distribuição da frequência relativa do tipo de úlcera por grupo etário.	63
Gráfico 9: Distribuição da frequência relativa da etiologia secundária ou presumivelmente secundária por grupo etário.	65
Gráfico 10: Distribuição da frequência relativa da etiologia traumática por grupo etário.	68

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Frequências absolutas e percentagens das raças observadas na amostra (n=69).	56
Tabela 2: Frequências absolutas e percentagens da etiologia da ulceração corneana registada na amostra (n=69).	59
Tabela 3: Frequências absolutas e percentagens da etiologia secundária da ulceração corneana registada na amostra (n=15).	59
Tabela 4: Frequências absolutas e percentagens da etiologia presumivelmente secundária da ulceração corneana registada na amostra (n=18).	59
Tabela 5: Distribuição da etiologia por género.	62
Tabela 6: Distribuição da etiologia por tipo de úlcera.	62
Tabela 7: Distribuição do tipo de úlcera por género.	64
Tabela 8: Distribuição da etiologia secundária ou presumivelmente secundária por género.	66
Tabela 9: Distribuição da etiologia secundária ou presumivelmente secundária por tipo de úlcera.	66
Tabela 10: Distribuição da etiologia traumática por raça.	67
Tabela 11: Distribuição da etiologia traumática por género.	68
Tabela 12: Distribuição da etiologia traumática por tipo de úlcera.	69

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAHA – Associação Americana de Hospitais de Animais

APCs – *Antigen-Presenting Cells*, células apresentadoras de antígenos

ATP – adenosina trifosfato

ATPase – adenosina trifosfatase

BLO – bandagem líquida ocular

cm – centímetro

DECCE – defeitos epiteliais corneais crônicos espontâneos

Dr. – doutor

GAGs – glucosaminoglicanos

h – hora(s)

HVR – Hospital Veterinário do Restelo

MHC – *Major Histocompatibility Complex*, complexo de histocompatibilidade maior

mm – milímetro

mm² – milímetro quadrado

n – tamanho da amostra

Na⁺-K⁺ – sódio-potássio

p – valor-p, probabilidade de significância

PCR – *Polymerase Chain Reaction*, reação em cadeia da polimerase

QCS – queratoconjuntivite seca

spp. – espécies

TFBUT – *Tear Film Break-Up Time*, tempo de rutura do filme lacrimal

μl – microlitro

μm – micrómetro

% – por cento

= – igual

< – menor

> – maior

½ – um meio

¼ – um quarto

¾ – três quartos

& – e

χ² – qui-quadrado

® – marca registada

™ – *trademark*, marca comercial

INTRODUÇÃO

A presente dissertação foi desenvolvida no âmbito do plano de estudos do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, ministrado pela Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa. O especial interesse da autora na área da oftalmologia de animais de companhia, aliado à oportunidade de poder estagiar num hospital de referência com relevante casuística na especialidade, contribuíram de forma decisiva para a escolha do tema de dissertação. Durante o estágio curricular no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), a perceção de que a ulceração corneana representava uma das ocorrências mais comuns na espécie canina e a confirmação de que a sua vasta etiologia estava pouco documentada a nível nacional, conduziram à realização do presente estudo retrospectivo.

O trabalho encontra-se estruturado em três capítulos, iniciando-se com a referência ao estágio curricular que serviu de base à presente dissertação, onde se descrevem as atividades desenvolvidas em cada serviço hospitalar. O segundo capítulo é dedicado à revisão bibliográfica, primeiramente, da córnea saudável e de todas as estruturas oculares e perioculares que com ela se relacionam anatomo-fisiologicamente, permitindo o posterior enquadramento da ulceração corneana. Para além das considerações gerais sobre a doença ulcerativa, desde o seu diagnóstico ao seu tratamento, são abordadas as etiologias mais comuns e particulares relativas à espécie canina. A descrição do estudo retrospectivo tem lugar no terceiro capítulo desta dissertação, onde são analisados os dados recolhidos durante o estágio curricular da autora, referentes à casuística registada no HVR entre janeiro de 2014 e abril de 2015. Os resultados da análise estatística descritiva e inferencial são discutidos através da comparação com os das publicações mais recentes, pretendendo-se assim contribuir para a caracterização das úlceras de córnea em cães no panorama nacional, assim como para o conhecimento das incidências racial e etária da doença ulcerativa na região metropolitana de Lisboa.

CAPÍTULO I – Estágio curricular em ambiente hospitalar

1. Considerações gerais

O estágio curricular que serviu de base à elaboração da presente dissertação foi realizado na área de clínica e cirurgia de animais de companhia no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), em Lisboa. Com uma duração de seis meses, o estágio decorreu no período compreendido entre 1 de outubro de 2014 e 29 de março de 2015, sob orientação do Dr. Diogo Magno. O HVR funciona em regime de atendimento permanente, pelo que, de forma a poder acompanhar todas as vertentes dos serviços prestados, a autora, então aluna estagiária, cumpriu um horário rotativo quinzenal, em tudo semelhante ao do seu Médico Veterinário orientador. Consequentemente, ao longo do semestre de estágio, foram percorridos os vários turnos diurnos destinados às áreas de consulta externa e de cirurgia (9h-18h, 10h-19h, 11h-20h, 14h-22h, 15h-23h, 16h-24h), bem como o turno noturno onde decorre o serviço de urgência (17h30-9h30). Esporadicamente, foi também possível acompanhar o serviço prestado ao domicílio e assistir a sessões de formação teórica ministradas por médicos veterinários residentes. Como complemento, e em parceria com o HVR, foi ainda dada a oportunidade de integrar a rotina de trabalhos do centro de fisioterapia e reabilitação Pet Restelo Fisio & Spa durante duas semanas. Neste espaço, a aluna estagiária cumpriu o respetivo horário de funcionamento (das 10h às 20h, de segunda a sexta, e das 10h às 18h ao sábado) e acompanhou, entre outros, pacientes do HVR nas suas sessões de fisioterapia e acupuntura.

O período de estágio representou, assim, mais de 1040 horas de exposição a um vasto leque de casuística e procedimentos médico-veterinários, permitindo a integração de conhecimentos teóricos e o desenvolvimento de competências técnicas e humanas fundamentais para o digno exercício da Medicina Veterinária. De referir, também, que a participação ativa da aluna estagiária na atividade hospitalar foi permanentemente supervisionada pela equipa clínica e, sempre que possível, incentivada, de forma muito generosa e desafiante.

2. Atividades realizadas em cada serviço hospitalar

Os principais serviços prestados no HVR são clínicos e cirúrgicos, contudo nenhum deles é plenamente cumprido sem os serviços complementares de internamento, imagiologia e laboratório.

O serviço de consulta externa abrange a consulta geral, onde a medicina interna e a medicina preventiva tomam lugar, e a consulta de especialidade, não só das espécies canina e felina, mas também dos cada vez mais populares animais exóticos legalmente permitidos como animais de companhia em Portugal. Adicionalmente, o tipo de consultas

divide-se entre a abordagem dos casos clínicos internos nas suas diferentes fases de evolução (primeira consulta, reavaliação, tratamento, cuidados paliativos) e a consulta de referência. Resumidamente, em todas as consultas a aluna estagiária participou na contenção do paciente, necessária para os diversos procedimentos realizados pelo clínico: exame físico (de estado geral e de departamentos orgânicos específicos), colheita de amostras biológicas para análise laboratorial (sangue, urina, derrames cavitários, material colhido por punção aspirativa e aposição), limpeza e desinfecção de feridas, execução de pensos, administração de injetáveis (fármacos e vacinas), entre outros. Sempre que solicitado pelo clínico e autorizado pelo proprietário, estas e outras tarefas foram desempenhadas de forma autónoma pela aluna estagiária, numa evolução crescente de complexidade de execução. Em termos teóricos, no final de cada consulta e sempre que foi oportuno, os casos clínicos foram discutidos entre a aluna estagiária e o Médico Veterinário responsável pelos mesmos, com especial enfoque nos diagnósticos diferenciais, no diagnóstico definitivo ou mais provável e na respetiva abordagem terapêutica.

No serviço de cirurgia, a aluna estagiária assistiu e participou em diversos procedimentos eletivos nas áreas de tecidos moles, ortopedia, microcirurgia oftálmica e odontologia, maioritariamente como ajudante de cirurgião. Ocasionalmente, auxiliou também intervenções cirúrgicas de urgência, nomeadamente uma ovariohisterectomia por piómetra, uma enterectomia por corpo estranho obstrutivo e uma laparotomia exploratória por hemorragia intra-abdominal. De forma autónoma e supervisionada, foi possível executar uma orquiectomia em gato e algumas destartarizações em cães. Sempre que solicitada, a aluna estagiária desempenhou também tarefas nas restantes etapas peri-cirúrgicas, destacando-se o auxílio na preparação do paciente (cateterização venosa periférica, colocação de sistema de fluidoterapia, preparação e administração de pré-medicação e indutor anestésico, intubação endotraqueal, tricotomia, antisepsia), a monitorização anestésica e a vigilância e o apoio imediato ao recobro do animal, já em internamento.

O serviço de internamento garante uma monitorização permanente dos animais hospitalizados, assegurando todos os cuidados necessários à evolução favorável da sua condição clínica. Como tal, no início de cada turno e em conjunto com o médico internista, a aluna estagiária inteirou-se dos casos clínicos presentes e dos respetivos planos de ação instituídos. Concretamente, participou de forma ativa na avaliação periódica de cada paciente (exame de estado geral e medição de parâmetros clínicos: temperatura, frequências cardíaca e respiratória, glicémia, pressão arterial), na preparação e administração autorizada de medicação (oral e injetável) e na manutenção de cuidados básicos de alimentação e higiene. Quanto aos procedimentos médicos mais específicos num contexto de internamento, a aluna estagiária auxiliou na execução de enemas, algaliações (nomeadamente, em machos das espécies felina e canina), esvaziamentos vesicais, lavagens de *bypass* ureteral subcutâneo, drenagens abdominais e torácicas, entre

outros. A aluna participou, também, em sessões de transfusão sanguínea, diálise peritoneal e hemodiálise, monitorizando a evolução clínica do paciente.

O serviço de imagiologia, por sua vez, é transversal a todos os outros, complementando não só diagnósticos, mas também terapêuticas. Assim, foi possível executar e interpretar inúmeras radiografias digitais com diversos propósitos (como por exemplo, o estudo ortopédico para despiste precoce de displasia de anca em raças predispostas) e auxiliar na realização dos outros exames de imagem disponíveis: ecografia (abdominal, cardíaca, ocular e de gestação), endoscopia (digestiva alta e baixa) e tomografia axial computadorizada (simples e com contraste).

Igualmente fundamental na obtenção de informação diagnóstica é o serviço de laboratório, no qual são processadas inúmeras amostras biológicas provenientes de todos os serviços hospitalares. Nesta área, a aluna estagiária realizou e interpretou, diariamente, um elevado número de análises hematológicas (hemograma, bioquímicas sanguíneas e ionograma) e, em muito menor escala, pôde colaborar em análises e culturas de urina, testes de sensibilidade a antibióticos, esfregaços sanguíneos, citologias (de pele, de líquido cefalorraquidiano e de aspirados diversos), exames coprológicos, provas de coagulação, tipificações de grupo sanguíneo, testes rápidos de diagnóstico de doenças infecciosas, entre outros.

Já nas instalações do Pet Restelo Fisio & Spa, foi possível participar ativamente na execução de protocolos de reabilitação funcional em pacientes ortopédicos e neurológicos, bem como nos de controlo de dor em pacientes geriátricos. Em cada sessão de fisioterapia, a aluna estagiária teve a oportunidade de praticar, de forma autónoma, diferentes técnicas de massagem muscular e cinesioterapia (sobretudo na modalidade de exercícios passivos) e colaborar, ainda, na utilização dos recursos terapêuticos que requerem equipamentos específicos (eletroterapia, laser e ultrassom). Na área do ginásio, auxiliou a execução de exercícios ativos assistidos com diferentes aparelhos (bola, superfícies instáveis, cavaletes, passareira, entre outros) e na área da piscina, acompanhou sessões de hidroterapia.

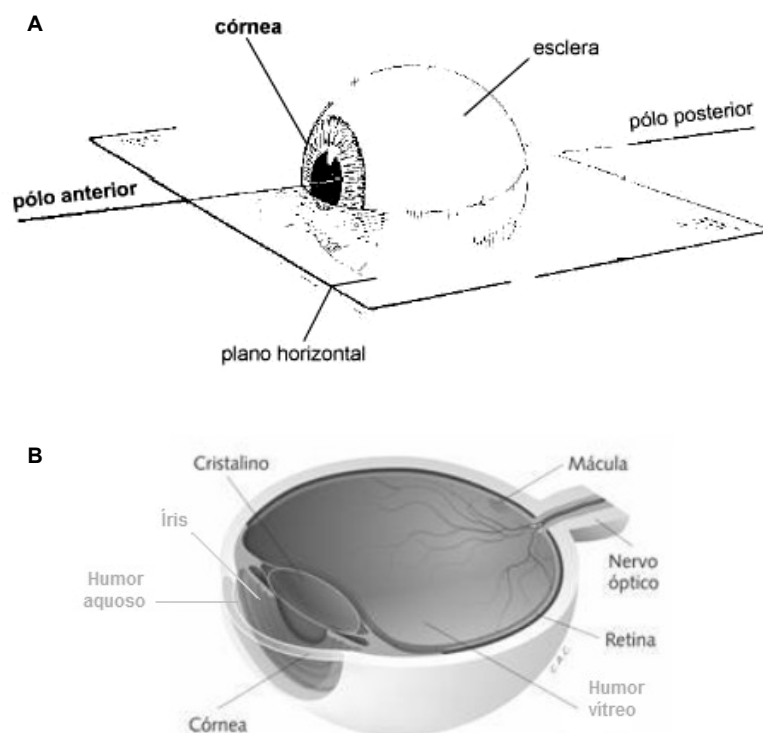
CAPÍTULO II – Revisão bibliográfica

1. Córnea

1.1. Posicionamento e relevância da córnea no globo ocular

A córnea localiza-se no polo anterior do globo ocular, ocupando um quinto da sua túnica fibrosa externa (Figura 1A) (Samuelson, 2013). É transparente, permitindo a entrada de luz em direção ao eixo visual (Samuelson, 2013), e com uma curvatura que a torna na superfície óptica refratora mais poderosa do olho (Figura 1B) (Maggs, 2008). Além de, em conjunto com a esclera, conservar a forma do globo ocular constante, a córnea mantém também a pressão intraocular (Gum & MacKay, 2013), o que é imperativo para um sistema visual funcional.

Figura 1: **A.** Posicionamento da córnea no globo ocular (adaptado de Miller, 2008). **B.** Principais elementos óticos do olho em corte horizontal (adaptado de: <https://www.ufmg.br/online/arquivos/028100.shtml>).



1.2. Anatomia da córnea

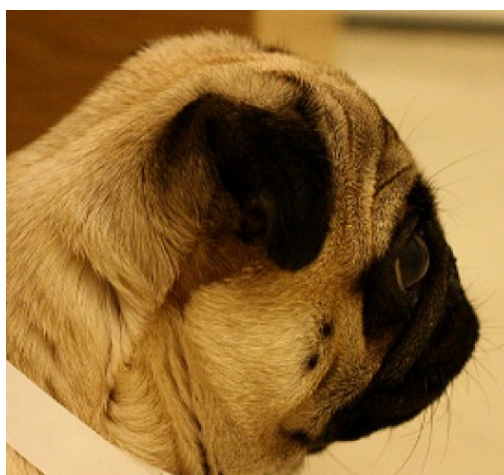
Nas espécies domésticas, a córnea tem uma forma elíptica, com um diâmetro horizontal maior do que o vertical (Samuelson, 2013; Maggs, 2008). Contudo, no cão a diferença entre estes diâmetros é reduzida, tornando a aparência da córnea quase circular (Samuelson, 2013). Segundo Murphy et al. (2012), a dimensão mediolateral

(tipicamente de 16 a 18 mm num cão de porte médio) é usualmente maior do que a dorsoventral em aproximadamente 10%.

A espessura da córnea canina varia não só entre raças e indivíduos (Samuelson, 2013), mas também entre regiões da mesma (Maggs, 2008), sendo maior na periferia do que no centro (Gilger et al., 1991 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). Em determinados cães, esta variação pode não se verificar, sendo o centro e a periferia da córnea da mesma espessura (Diesem, 2006). Segundo Murphy et al. (2012), a média da espessura da córnea de um cão adulto é de 600 μm . Esta espessura aumenta significativamente com a idade e, tomando a mesma idade em consideração, a córnea é consistentemente mais fina em fêmeas do que em machos (Gilger et al., 1991 citados por Samuelson, 2013).

A curvatura da córnea canina tem um raio diferente da curvatura do restante globo ocular, sendo muito maior do que o da esclera. Este aspeto é particularmente notório em algumas raças braquicéfalas, parecendo haver protrusão do globo (Figura 2) (Diesem, 2006). O raio de curvatura da córnea canina é de aproximadamente 8,5 a 9 mm, tendo sido demonstrado que as raças de grande porte têm um raio maior do que as raças pequenas e médias, o que se traduz numa curvatura menor e numa córnea ligeiramente mais plana (Rosolen, Multari, Woods & Jongh, 2009; Murphy, Samuelson & Pollock, 2012).

Figura 2: Exemplar de raça *Pug* com morfologia braquicefálica extrema (adaptado de: <https://www.dovepress.com/strategies-for-the-management-and-prevention-of-conformation-related-r-peer-reviewed-fulltext-article-VMRR>).



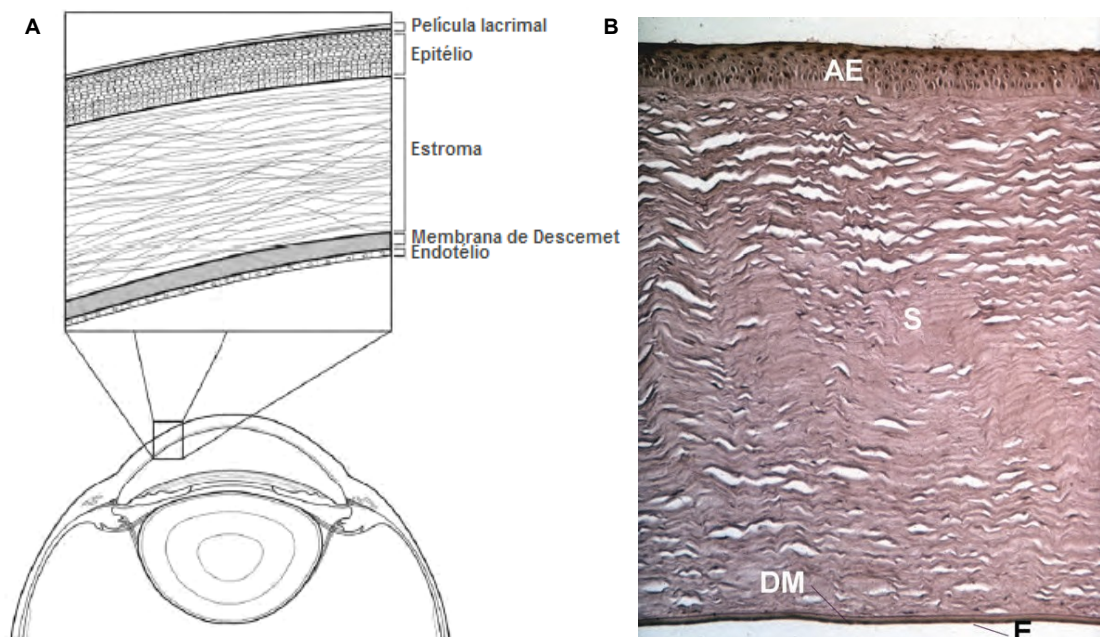
A córnea, juntamente com a lente, possui uma propriedade anatómica única, a transparência (Samuelson, 2013), que é mantida por múltiplas características especializadas (Maggs, 2008): ausência de vasos sanguíneos, ausência de pigmento, ausência de queratinização do epitélio superficial, densidade celular relativamente baixa, tamanho e arranjo altamente regular das fibras de colagénio

estromais (Maggs, 2008; Samuelson, 2013). Além de transparente, a córnea normal é uma superfície lisa e lustrosa (Townsend, Bedford & Jones, 2009).

1.3. Histologia da córnea

Microscopicamente, no corte transversal da córnea podem ser identificadas cinco camadas de tecido: epitélio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio (Junqueira & Carneiro, 2004; Diesem, 2006). Classicamente, é esta a descrição da córnea, no entanto, a presença da membrana de Bowman é bastante variável entre os vertebrados, como comprovaram os estudos de Shively e Epling (1970) e de Morrin et al. (1982) (Figura 3) (Murphy et al., 2012).

Figura 3: Corte transversal da córnea canina. **A.** Representação esquemática (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013). **B.** Vista histológica, numa ampliação de 100x, revelando quatro camadas: epitélio anterior (AE), estroma (S), membrana de Descemet (DM) e endotélio (E) (adaptado de Samuelson, 2013).



1.3.1. Epitélio

O epitélio, a camada que cobre a superfície anterior da córnea, é classificado como estratificado pavimentoso não-queratinizado (Junqueira & Carneiro, 2004; Samuelson, 2013). É constituído por cinco a seis camadas celulares (Junqueira & Carneiro, 2004), podendo chegar às 20 camadas de células (Diesem, 2006). Segundo Samuelson (2013), a espessura do epitélio é de aproximadamente 25-40 μm nos carnívoros domésticos e duas a quatro vezes maior nos animais de grande porte (ungulados).

No cão, o epitélio corneano consiste numa camada singular de células basais, em forma de coluna e que assentam numa fina membrana basal, seguida

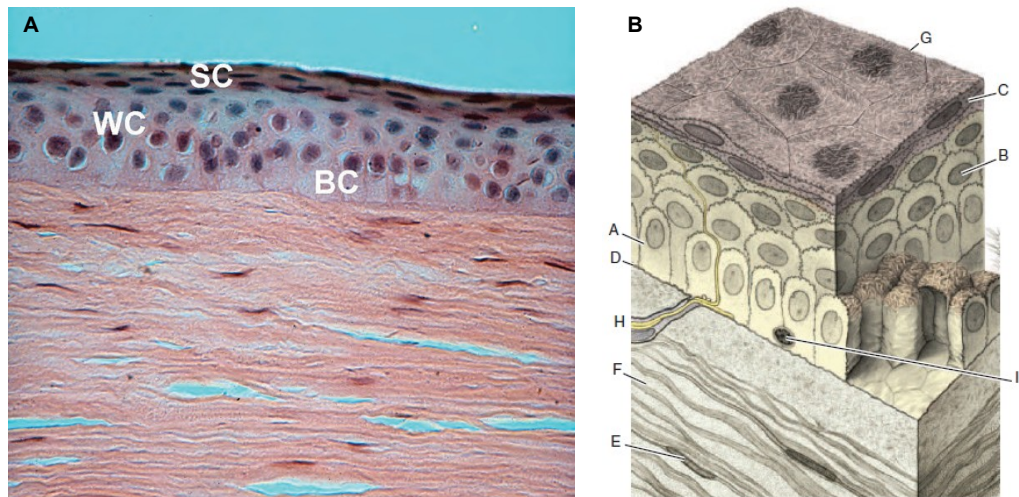
de duas ou três camadas de células poliédricas e, superficialmente, duas ou três camadas de células pavimentosas não-queratinizadas (Figura 4) (Samuelson, 2013). Na sua camada mais externa, estas células possuem projeções (microvilosidades), que mergulham num fluido protetor composto por lípidos e glicoproteínas (película lacrimal pré-corneal) (Maggs, 2008; Junqueira & Carneiro, 2004). As células do centro da córnea apresentam um maior número destas microvilosidades do que as da periferia (Samuelson, 2013). A rugosidade da superfície corneal permite, assim, a ancoragem da película lacrimal pré-corneal, podendo também desempenhar um importante papel nos processos de transporte através da amplificação da superfície de membrana (Murphy et al., 2012). Segundo Samuelson (2013), esta última função é controversa, uma vez que é pouco provável que a expansão da superfície facilite significativamente as trocas, especialmente nas grandes espécies, já que teriam que ocorrer uma infinidade de vezes.

Sendo o tecido epitelial uma estrutura dinâmica em renovação contínua (Junqueira & Carneiro, 2004), aquele arranjo celular permite uma ordenada reposição das células superficiais durante a descamação (Samuelson, 2013). Quando as células basais se multiplicam, as células-filha são forçadas em direção à superfície, tornando-se planas e perdendo, gradualmente, muitos dos seus organelos (Maggs, 2008). A renovação de todas as células do epitélio corneano acontece a cada 7 dias e provém da atividade mitótica da sua camada basal (Junqueira & Carneiro, 2004). Esta, por sua vez, é constantemente reposta pela multiplicação e migração centrípeta das células-tronco presentes no limbo esclero-corneano (Maggs, 2008). Apesar desta grande capacidade de regeneração, se a lâmina basal do epitélio for removida, são necessárias semanas a meses para o seu total restabelecimento, podendo o epitélio ser facilmente destacado do estroma durante este período (Gelatt & Samuelson, 1982; Khodadoust et al., 1968 citados por Samuelson, 2013).

É nesta lâmina de tecido que se encontram inúmeras terminações nervosas livres (Diesem, 2006), provenientes de fibras sensoriais que se ramificam entre as células epiteliais e que caracterizam a grande e conhecida sensibilidade da córnea (Junqueira & Carneiro, 2004).

Podem ainda existir espaços linfáticos entre as células epiteliais basais (Diesem, 2006).

Figura 4: A. Vista histológica do epitélio anterior da córnea canina, numa ampliação de 400x, onde se identificam as células colunares basais (BC), as células poliédricas aladas (WC) e as células superficiais epiteliais escamosas (SC) (adaptado de Samuelson, 2013). **B.** Ilustração do epitélio corneano, onde além destas células (A, B e C, respetivamente) é possível identificar a membrana epitelial basal (D), que o limita inferiormente, e a camada de microvilosidades (G) na sua superfície, que ajudam a reter o filme lacrimal. Já no estroma corneano, é possível identificar fibroblastos modificados (E), fibras de colagénio (F), fibras nervosas sensoriais (trigémio) (H), que penetram o epitélio pela sua base, bem como linfócitos (I) em migração (adaptado de Maggs, 2008).



1.3.2. Membrana de Bowman

Abaixo do epitélio, surge a membrana de Bowman ou membrana limitante externa, que pode não ser distinta em todas as espécies. Na córnea canina, a sua espessura é de 1 a 2 μm (Diesem, 2006). É caracterizada por ser uma camada homogénea e relativamente espessa de fibras de colagénio, que se cruzam em todas as direções e conferem uma grande resistência à estrutura da córnea (Junqueira & Carneiro, 2004). Representa uma barreira protetora contra traumas e invasões bacterianas, porém não tem capacidade de regeneração (Kierszenbaum & Tres, 2012). Desta forma, quando destruída, apenas pode ser substituída por tecido cicatricial (Samuelson, 2013). Segundo Diesem (2006), esta membrana encontra-se intimamente ligada à camada seguinte, o estroma, podendo ser considerada como constituinte da mesma. Já Kierszenbaum e Tres (2012), acrescentam que, por esta mesma razão, ela é considerada uma camada e não uma membrana.

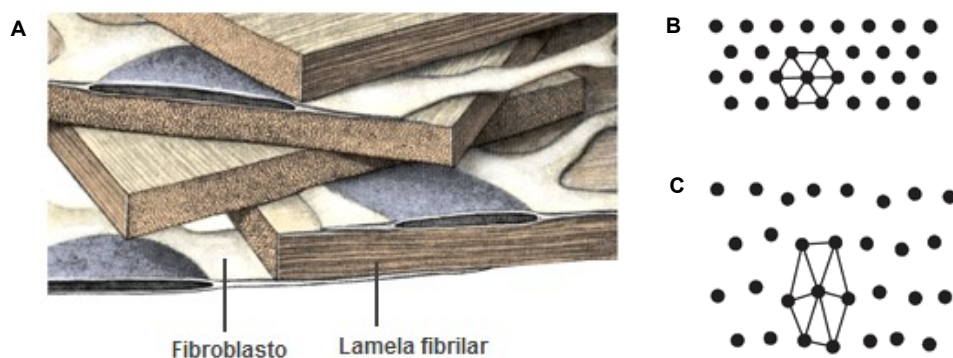
1.3.3. Estroma

O estroma ou substância própria constitui 90% da espessura da córnea (Samuelson, 2013; Maggs, 2008; Kierszenbaum & Tres, 2012). Com 690 a 750 μm de espessura, é composto por lamelas fibrilares (Diesem, 2006), isto é,

múltiplas camadas de fibras de colagénio (Junqueira & Carneiro, 2004). As fibras são de pequeno e uniforme diâmetro e estão orientadas paralelamente entre si e em relação à superfície da córnea (Murphy et al., 2012). Cada lamela corre todo o diâmetro da córnea (Samuelson, 2013), contudo, apresenta uma direção de fibras diferente, formando-se ângulos variados entre camadas (Figura 5A) (Junqueira & Carneiro, 2004). Adicionalmente, algumas fibras passam de uma camada para a outra, entrelaçando as lamelas e garantindo uma firme coesão (Junqueira & Carneiro, 2004; Diesem, 2006). O entrelaçamento e a obliquidade em relação à superfície são maiores no caso das lamelas anteriores (Samuelson, 2013).

Este arranjo organizado em forma de rede torna o estroma corneano altamente resistente a deformações e traumas (Kierszenbaum & Tres, 2012), acreditando-se que permita que 99% da luz que entra na córnea, passe sem dispersão (Hogan et al., 1971 citado por Samuelson, 2013). O espaçamento regular das fibrilas estromais constitui, assim, um importante fator na manutenção da transparência da córnea, possibilitando ainda a distinção do colagénio do tecido cicatricial e da esclera (Figuras 5B e 5C) (Maggs, 2008).

Figura 5: **A.** Ilustração do estroma corneano, com destaque para a disposição das lamelas fibrilares. **B.** Representação da orientação normal das fibrilas de colagénio estromais, em corte transversal. De notar a disposição equidistante exata entre elas, que explica a transparência da córnea. **C.** Representação do arranjo desordenado das fibrilas, decorrente de situações de edema, de alterações na substância fundamental, de formação de cicatrizes ou de infiltrações dos espaços interlamelares por substâncias minerais ou lipídicas (adaptado de Maggs, 2008).



Por entre os feixes de colagénio, o estroma corneano é preenchido por uma matriz extracelular, na qual se fixam fibroblastos modificados, especializados na formação e manutenção das lamelas. Aquando duma lesão corneal profunda, estes podem transformar-se em miofibroblastos e produzir tecido cicatricial não transparente (Samuelson, 2013). A matriz ou substância fundamental, de consistência gelatinosa, é um complexo que contém glicoproteínas (Junqueira & Carneiro, 2004), sendo rico em proteoglicanos de

sulfato de condroitina e queratan sulfato (Kierszenbaum & Tres, 2012). Dos cinco tipos de colagénio que constituem o estroma corneano, o de tipo I é, indubitavelmente, o mais comum, formando as pequenas e uniformes fibrilas, ao qual se associa o de tipo V. Já o colagénio de tipo VI, está apenas associado à matriz interfibrilar e parece estar implicado nas interações célula-matriz, especialmente importantes durante o desenvolvimento e a reparação (Doane et al., 1992 citados por Samuelson, 2013).

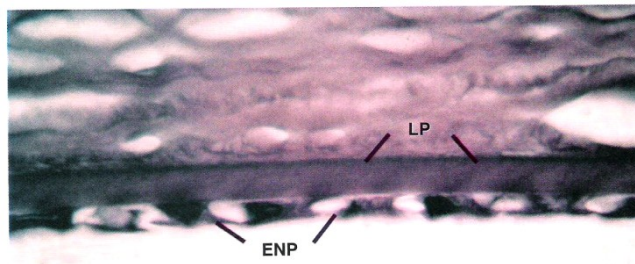
Pelo estroma corneano, que é avascular, migram frequentemente leucócitos, sobretudo linfócitos (Junqueira & Carneiro, 2004), e atravessam nervos miélinicos, que se dirigem para o epitélio da córnea (Figura 4B) (Kierszenbaum & Tres, 2012).

Todos os elementos anteriormente descritos, em conjunto, compõem 15 a 25% do estroma, agindo como a principal estrutura de apoio da córnea, já que 75 a 85% da sua composição é água (Samuelson, 2013).

1.3.4. Membrana de Descemet

Segue-se a membrana de Descemet ou membrana limitante interna (Diesem, 2006). Constitui mais uma barreira protetora da córnea, desta feita interna, sendo na verdade a membrana basal da camada posterior, o endotélio (Figura 6) (Samuelson, 2013; Townsend et al., 2009; Murphy et al., 2012). Por ser continuamente secretada pelas células endoteliais ao longo da vida, esta membrana aumenta de espessura com a idade (Maggs, 2008; Samuelson, 2013), sendo uma das membranas basais mais espessas do corpo, apresentando 5 a 10 μm de espessura (Kierszenbaum & Tres, 2012; Junqueira & Carneiro, 2004). No cão, ela é cerca de duas vezes mais espessa do que no Homem (Engerman & Colquhoun, 1982 citados por Murphy et al., 2012). É uma estrutura acelular e homogénea, que contém apenas finas fibras de colagénio (Samuelson, 2013). É elástica e tende a resistir ao rompimento (Cook, Peiffer Jr & Landis, 2009), podendo rasgar-se em situações de distensão do globo ocular (por exemplo, num glaucoma avançado) ou de lesões penetrantes (Maggs, 2008). Nesse caso, e uma vez que a membrana de Descemet se encontra, normalmente, sob alguma tensão, tende a enrolar como um pergaminho (Samuelson, 2013).

Figura 6: Vista histológica das camadas internas da córnea: membrana de Descemet ou limitante posterior (LP) e endotélio (ENP) (adaptado de: <http://medicinaveterinaria2014.blogspot.pt/2014/06/olhos-e-orelhas-orgaos-dos-sentidos.html>).



1.3.5. Endotélio

A camada mais interna da córnea é o endotélio e consiste numa lâmina única de células em contacto direto com o humor aquoso (Diesem, 2006). O endotélio ou epitélio posterior é do tipo pavimentoso simples (Junqueira & Carneiro, 2004), tendo as células, na sua maioria, uma forma hexagonal (Samuelson, 2013; Murphy et al., 2012). Esta morfologia típica do olho adulto não é, contudo, observada em animais muito jovens (entre 1 e 4 semanas de idade), nomeadamente em cães, gatos e coelhos, sendo a razão deste pleomorfismo ainda desconhecida (MacCallum et al., 1983 citados por Samuelson, 2013). Segundo Laing et al. (1976 citados por Samuelson, 2013), este arranjo celular pode resultar dum aumento da atividade mitótica, acompanhado por um rápido crescimento da córnea. Existe alguma controvérsia em relação à capacidade de regeneração do endotélio, que pode variar de acordo com a espécie e a idade do animal, no entanto, e em geral, a fase de mitose ativa ocorre sobretudo no animal imaturo (Chi et al., 1960; Laing et al., 1976; MacCallum et al., 1983; Oh, 1963; von Sallman et al., 1961 citados por Samuelson, 2013). Por sua vez, no animal adulto, as células endoteliais são pós-mitóticas e vão sendo perdidas com o avançar da idade (Maggs, 2008). A média da densidade celular endotelial da córnea canina é superior às 3000 células/mm², aproximando-se das 3600 células/mm² em cães com idade inferior a um ano (Kafarnik et al., 2007 citados por Samuelson, 2013). Existe, assim, uma diminuição progressiva da densidade celular deste epitélio, que pode atingir os 50% ou mais, com consequente perda gradual da forma hexagonal nas populações envelhecidas (Samuelson, 2013). O endotélio pode ainda ser prematuramente perdido ou danificado devido a predisposição genética (distrofia endotelial), trauma (de origem exógena, endógena ou cirúrgica) ou compressão (inflamação intraocular ou glaucoma) (Maggs, 2008).

Por se encontrar voltado para a câmara anterior do olho, o endotélio tem um papel vital na manutenção da transparência da córnea ao impedir o influxo de humor aquoso para o estroma. Em termos estruturais, esta integridade é assegurada por espaços intercelulares impermeáveis (Kierszenbaum & Tres, 2012) e por extensas e convolutas interdigitações laterais entre células endoteliais adjacentes (Samuelson, 2013).

1.4. Relação anatomo-histológica da córnea com os elementos oculares adjacentes

1.4.1. Esclera e limbo esclero-corneano

Na sua periferia, a córnea funde-se com a esclera e com a conjuntiva bulbar formando uma zona de transição designada por limbo esclero-corneano (Samuelson, 2013). O colagénio transparente da córnea transforma-se, assim, em opaco e esbranquiçado (Junqueira & Carneiro, 2004). Porém, ao nível do limbo a esclera é pigmentada em diferentes graus (Figura 7A) (Samuelson, 2013), podendo, por isso, encontrar-se células pigmentadas entre as lamelas corneais da maioria das espécies domésticas (Diesem, 2006). Microscopicamente, nesta transição para a esclera, o epitélio corneano torna-se mais espesso e o estroma perde o seu arranjo regular característico tornando-se num tecido conjuntivo denso menos organizado (Figura 7B). É também na zona do limbo que terminam as duas membranas específicas da córnea (Bowman, externamente, e Descemet, internamente), bem como numerosos vasos sanguíneos vindos de anastomoses dos ramos das artérias ciliares anteriores, num plexo marginal que drena em vénulas conjuntivais (Figura 8) (Samuelson, 2013). Estas pequenas arcadas vasculares estendem-se, normalmente, a uma curta distância (1 mm) do limbo para a córnea perilímbica (Constantinescu, 2005). O limbo esclero-corneano é, por isso, altamente vascularizado (Junqueira & Carneiro, 2004).

Figura 7: **A.** Aparência normal do olho e anexos no cão (olho direito) (adaptado de Townsend et al., 2009). **B.** Vista histológica geral do limbo esclero-corneano canino, numa ampliação de 400x, mostrando a transição do tecido conjuntivo irregular da esclera (S) para o tecido conjuntivo altamente organizado da córnea (C) (adaptado de Samuelson, 2013).

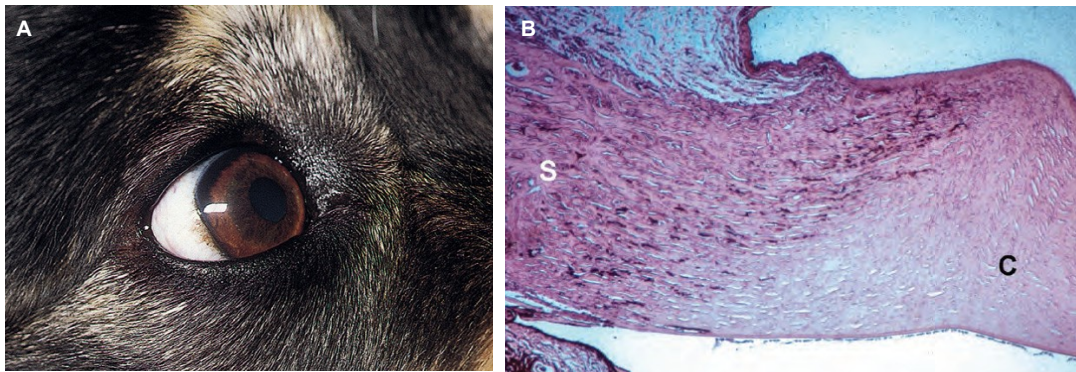
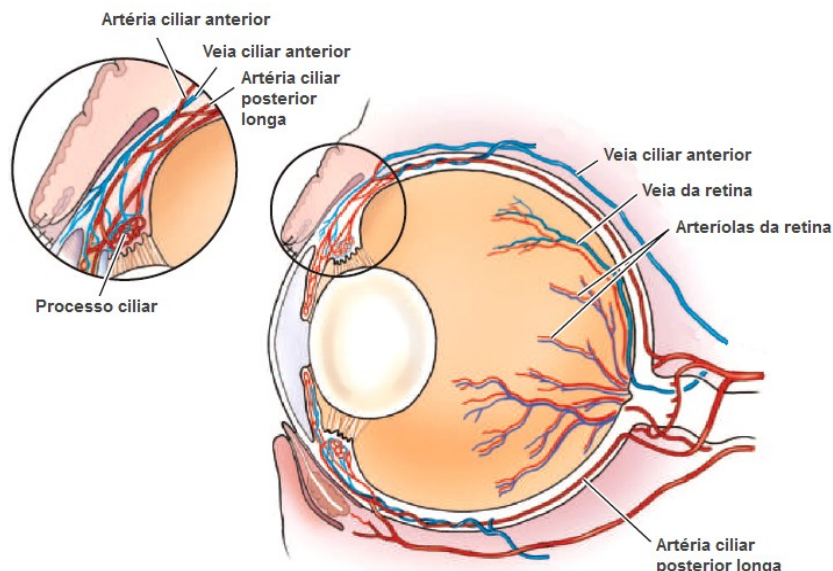


Figura 8: Ilustração do fornecimento sanguíneo no olho canino, com destaque para o limbo esclero-corneano, altamente vascularizado. De notar a total avascularidade da córnea (adaptado de Miller, 2008).



1.4.2. Humor aquoso e íris

Internamente, a córnea delimita a câmara ocular anterior e é banhada pelo humor aquoso, o líquido fisiológico que preenche aquele espaço. Na sua periferia, o endotélio corneano forma com a face anterior da íris o ângulo iridocorneal ou ângulo de filtração, para onde é drenado o humor aquoso, através da fenda ciliar, em direção ao plexo venoso da esclera (Figura 9). O ângulo iridocorneal é atravessado por ligamentos delicados, os ligamentos pectinados, que servem de meio de inserção do bordo periférico da íris (margem ciliar) ao limbo da córnea (Constantinescu, 2005).

A aderência iridocorneal (sinéquia anterior) está comumente associada a uma lesão perfurante da córnea, na sequência da qual a íris, flexível, é “sugada” para preencher o defeito corneano, ancorando-se com fibrina (Figura 10) (Wilcock, 2008; Njaa & Wilcock, 2013).

Figura 9: Ilustração das estruturas que compõem o ângulo iridocorneal ou ângulo de filtração (adaptado de: https://www.mcgill.ca/ophthalmology/files/ophthalmology/styles/wysiwyg_large/public/images/glaucoma.jpg?itok=w5WslhFu).

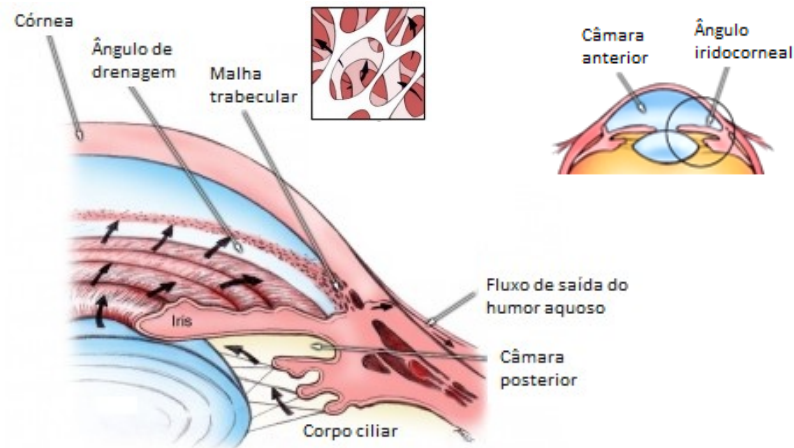
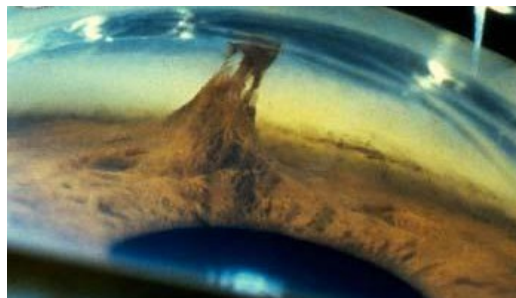
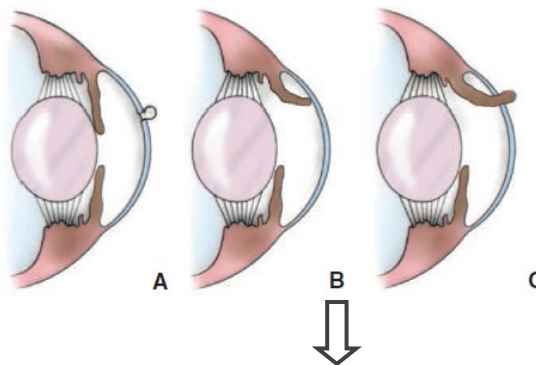


Figura 10: Possíveis sequelas de úlceras profundas. **A.** Descemetocélio. **B.** Sinéquia anterior. **C.** Prolapso de íris (adaptado de Maggs, 2008 e de: <https://www.atlasophthalmology.net/photo.jsf?node=3941&locale=pt>).



1.5. Fisiologia da córnea

Além do suporte dos componentes intra-oculares, as funções da córnea incluem a refração e a transmissão de luz, para as quais contribuem a sua curvatura e transparência, respetivamente (Samuelson, 2013).

Como mencionado em 1.2., a transparência da córnea depende de características anatómicas únicas, contudo também resulta de fatores fisiológicos exclusivos, destacando-se o estado de hidratação da mesma. Ao ser composta por 75 a 85% de água, a córnea é caracterizada como relativamente desidratada quando comparada com outros tecidos (Samuelson, 2013). Este estado de desidratação é denominado deturgescência (Constantinescu, 2005) e o estroma corneano deve, portanto, ser mantido nesta condição para permitir transparência, processo esse que envolve, simultaneamente, o epitélio e o endotélio (Townsend et al., 2009). Sabe-se que a integridade anatómica de ambos garante uma barreira física de duplo sentido contra o influxo de lágrimas e de humor aquoso e que as forças osmóticas entre estes e o estroma afetam a hidratação da córnea, contudo o mecanismo exato é desconhecido (Gum & MacKay, 2013). Os glucosaminoglicanos (GAGs) da córnea, que preenchem os espaços intersticiais e interfibrilares, parecem controlar a distribuição de água no estroma (Funderburgh et al., 1990; Kennedy & White, 1983 citados por Gum & MacKay, 2013). Destes, o queratan sulfato é o predominante e, segundo Forrester et al. (1996, citados por Gum & MacKay, 2013), a sua concentração numa localização posterior, próximo do endotélio, facilita o movimento da água do humor aquoso para a córnea.

Cotlier (1975, citado por Gum & MacKay, 2013), afirma que a perda de epitélio resulta num aumento de 200% na espessura da córnea devido a hidratação, sendo este aumento de 500% no caso da perda de endotélio. Este maior contributo do endotélio advém do seu sistema activo de bomba sódio-potássio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$), que regula a troca de fluido com o humor aquoso (Townsend et al., 2009; Murphy et al., 2012). Ao bombear iões do estroma para o humor aquoso, a água que os segue circula no mesmo sentido, assegurando o estado de desidratação pretendido (Maggs, 2008). A concentração de catiões é regulada por uma enzima dependente de energia ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$), pelo que a sua inibição através de fármacos ou por falta de energia leva à hiper-hidratação da córnea (Gum & MacKay, 2013). Esta descompensação corneana e incapacidade de remoção de água do estroma ocorrem ainda quando a densidade celular endotelial cai abaixo das 500 a 800 células/ mm^2 (Maggs, 2008), resultando também em hidratação excessiva ou edema da córnea (Constantinescu, 2005). Em cachorros, é comum o aspeto nublado da córnea imediatamente após a abertura palpebral, enquanto a bomba endotelial não se encontra plenamente funcional (Townsend et al., 2009).

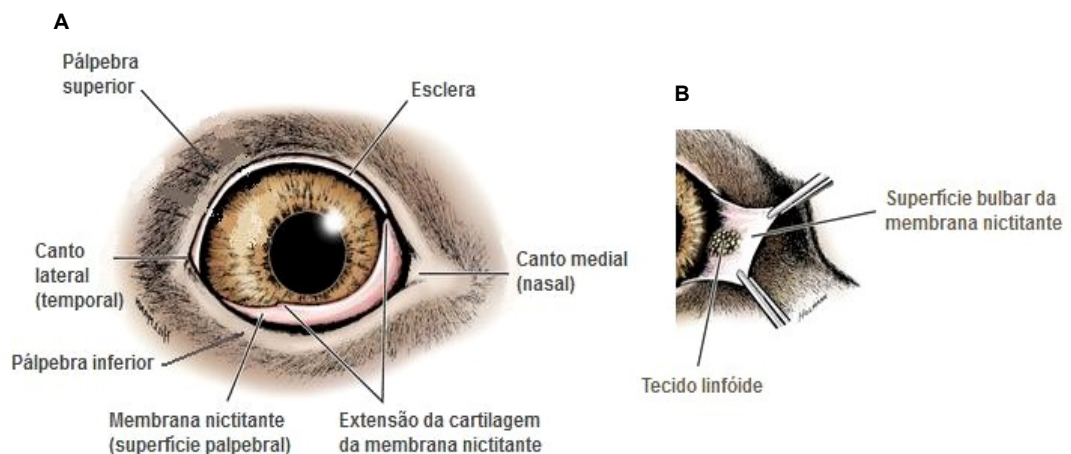
1.6. Relação anatomo-fisiológica da córnea com as restantes estruturas que integram a superfície ocular

Enquanto segmento exposto do globo ocular, a córnea relaciona-se anatomo-fisiologicamente com órgãos e sistemas anexos, perioculares, que influenciam a sua saúde, desde a proteção à limpeza e nutrição (Samuelson, 2013).

1.6.1. Pálpebras, conjuntiva e membrana nictitante – Proteção e limpeza

As pálpebras dos animais domésticos destinam-se a proteger o segmento anterior do olho, particularmente a córnea, do trauma externo. Conferem também proteção em ambiente luminoso, uma vez que limitam a entrada de luz quando encerram (Gum & MacKay, 2013). São dobras de pele, uma superior e outra inferior, contíguas à pele facial e que cobrem o globo ocular (Figura 11A). Os seus bordos livres encontram-se para formar os ângulos oculares (ou cantos ou comissuras) lateral e medial, deixando uma abertura entre eles, a fenda palpebral (Samuelson, 2013). Porém, aquando do nascimento e até cerca das duas semanas de idade, o cão apresenta as pálpebras fundidas, com as margens aderentes uma à outra, para permitir a maturação final do olho (Murphy et al., 2012). A forma e a largura da fenda palpebral são determinadas pelas pálpebras e pelos ligamentos e músculos associados, bem como pela relação do globo ocular com a órbita: um globo pequeno numa órbita profunda permite uma fenda palpebral estreita; o oposto ocorre com um grande globo numa órbita rasa. Nos animais domésticos, a forma da fenda palpebral é mais constante entre raças, pelo que temos, normalmente, raças braquicéfalas com fendas amplas e arredondadas e raças dolícocefalas com fendas estreitas e amendoadas (Gum & MacKay, 2013).

Figura 11: A. Ilustração da anatomia da superfície ocular canina (vista frontal). B. Exposição da superfície bulbar da membrana nictitante, por eversão manual, evidenciando os folículos linfóides (adaptado de: <http://veteriankey.com/third-eyelid-2/>).



Na maioria das espécies domésticas, a pálpebra inferior é desprovida de cílios, tendo inclusivamente uma região sem pelos faciais adjacente ao seu bordo, com uma largura de 2 mm, que se estende em todo o seu comprimento e em torno do canto lateral. Já o canto medial, tem quantidades variáveis de pelos faciais. A pálpebra superior, por sua vez, pode conter 2 a 4 fileiras de cílios, que geralmente começam no quarto ou terço medial e se estendem para o canto lateral, podendo terminar um pouco antes deste. No olho canino normal, os cílios direcionam-se para longe da superfície corneana (Samuelson, 2013).

As pálpebras têm ainda como funções a produção de uma porção das lágrimas e a difusão do filme lacrimal pela córnea e conjuntiva bulbar, com concomitante varrimento de corpos estranhos da superfície ocular (Samuelson, 2013). Os bordos livres palpebrais são revestidos com múltiplas glândulas sebáceas modificadas, as glândulas de Meibomius ou glândulas tarsais (Figura 12B) (Constantinescu, 2005). Estas produzem uma secreção oleosa que retarda a evaporação das lágrimas (Cook et al., 2009) e mantém os bordos palpebrais lubrificados (Samuelson, 2013). Para a distribuição do filme lacrimal e remoção dos detritos, o regular pestanejar é essencial, devendo as pálpebras mover-se total e livremente pela superfície corneana (Townsend et al., 2009). No cão, a pálpebra superior é a mais móvel das duas (Townsend et al., 2009; Gum & MacKay, 2013), sendo esta uma característica generalizada nos mamíferos (Featherstone & Heinrich, 2013). O normal pestanejar ajuda ainda a evitar o excesso de secreção lacrimal e a manter a espessura fisiológica do filme, já que auxilia o movimento das lágrimas em direção ao sistema nasolacrimal de drenagem (Gum & MacKay, 2013; Samuelson, 2013). A frequência de pestanejo no olho canino é de 3 a 5 vezes por minuto, aproximadamente (Townsend et al., 2009; Gum & MacKay, 2013). Porém, não é incomum um cão contido pestanejar 10 a 20 vezes por minuto (Gum & MacKay, 2013), como indica o estudo de Carrington et al. (1987, citados por Gum & MacKay, 2013), onde a taxa média de pestanejo canino de 12,4 é considerada normal. Os animais braquicéfalos, contudo, pestanejam menos frequentemente e menos completamente (lagofthalmia) devido à sua exoftalmia e à menor sensibilidade corneana (Townsend et al., 2009). De referir também que, no cão, o pestanejo de um olho é acompanhado pelo pestanejo do outro em 85% das vezes (Gum & MacKay, 2013).

O encerramento palpebral é um ato reflexo e é mediado pelas fibras eferentes do nervo facial (VII par craniano) (Gum & MacKay, 2013). É induzido pelo toque na pele periocular, utilizando como via aferente o ramo oftálmico do nervo trigémio (V par craniano), e responde com o encerramento da pálpebra do

olho estimulado (reflexo direto) e do olho contralateral (reflexo consensual). Num animal normal, o reflexo direto é tipicamente mais pronunciado do que o consensual. Qualquer interferência nas vias envolvidas no reflexo palpebral (por exemplo, paralisia facial, paralisia trigeminal, anestesia local) resulta, frequentemente, em danos oculares graves. (Miller, 2008).

Na sua face interna, as pálpebras são cobertas pela conjuntiva. Esta membrana mucosa cobre ainda a superfície do globo ocular entre o fórnice conjuntival e a córnea (conjuntiva bulbar), apostada à cápsula de Tenon, ligando-se firmemente ao limbo esclero-corneano. A conjuntiva é um tecido altamente vascularizado, delicado, e que contém inúmeras células caliciformes produtoras de muco. É também um ponto de localização de linfócitos, proporcionando assim um reservatório de células imunocompetentes para o globo ocular e desempenhando um importante papel na resposta inflamatória da córnea avascular. A conjuntiva pode ainda ser usada como enxerto em defeitos corneais, graças à sua mobilidade e vascularidade (Cook et al., 2009).

Na maioria dos animais domésticos, as pálpebras incluem ainda uma terceira estrutura, a membrana nictitante (Gum & MacKay, 2013). Cook et al. (2009) descrevem-na como sendo móvel e semi-rígida, coberta pela conjuntiva em ambas as superfícies palpebral e bulbar. Já para Samuelson (2013), ela pode ser considerada uma grande dobra da conjuntiva, que protrai do canto medial sobre a superfície anterior do globo ocular. Contudo, num animal sadio, apenas uma pequena parte da margem livre da terceira pálpebra deve ser visível naquele canto (Constantinescu, 2005). A sua rigidez advém duma peça de cartilagem hialina em forma de T, localizada dentro da sua substância própria, cuja base se fixa inferiormente à esclera e à periórbita por tecido conjuntivo. Nessa mesma base, encontra-se anexa uma glândula lacrimal seromucosa que produz aproximadamente um terço do filme lacrimal (Figura 12A) (Cook et al., 2009). Uma má inserção daquele tecido conjuntivo pode predispor o prolapso da glândula, tornando-a visível no chamado “olho de cereja”. Na correção desta condição, deve evitar-se a excisão cirúrgica desta importante estrutura, já que predispõe o cão a queratoconjuntivite seca (Constantinescu, 2005). A parte horizontal da cartilagem em T, por sua vez, é paralela ao bordo livre da membrana nictitante (Samuelson, 2013). A terceira pálpebra auxilia na proteção da conjuntiva e da córnea, movendo-se sobre esta, de forma passiva e ativa, quando o globo é retraído. Adicionalmente, e como referido, representa parte do reservatório lacrimal no canto medial, contribuindo para a porção aquosa do filme pré-corneal (Gum & MacKay, 2013). Desta forma, participa na proteção da córnea contra o ressecamento. É ainda importante em funções imunológicas, já

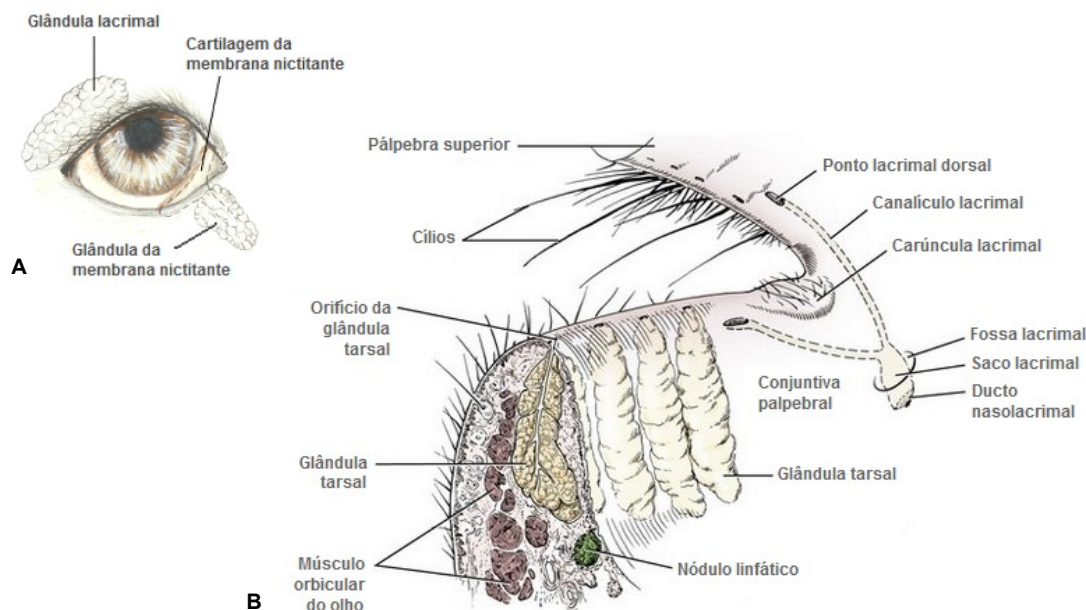
que possui numerosos nódulos linfóides na sua camada interna (conjuntiva bulbar) (Figura 11B) (Constantinescu, 2005).

1.6.2. Aparelho lacrimal – Nutrição e limpeza

As funções da córnea dependem da integridade do sistema lacrimal (Gum & MacKay, 2013). É necessário um fornecimento adequado de lágrimas que cubra o segmento anterior exposto do globo e os seus anexos associados, para garantir a integridade óptica, a manutenção da córnea e o normal funcionamento do olho. Este fluido, designado por filme lacrimal, serve assim várias funções (Samuelson, 2013). Mantém a superfície corneana uniforme do ponto de vista óptico, suavizando pequenas irregularidades, remove corpos estranhos da córnea e do saco conjuntival, lubrifica a córnea e a conjuntiva, permite a passagem de oxigénio e o fornecimento de outros requisitos nutricionais para a córnea avascular e, em algumas espécies, “controla” a flora bacteriana local, desempenhando assim uma função antimicrobiana (Samuelson, 2013; Gum & MacKay, 2013).

O aparelho lacrimal é constituído pela glândula lacrimal e respetiva componente de drenagem. A glândula lacrimal localiza-se profundamente na periórbita, sobre a face dorsolateral do globo ocular (Figura 12A) (Constantinescu, 2005). É o principal componente deste sistema e a sua função é a produção de grande parte da porção serosa das lágrimas, que se dirige para o fórnice conjuntival superior através de 15 a 20 pequenos ductos (Samuelson, 2013). Já a componente de drenagem, é visível no canto medial sob a forma da carúncula lacrimal (Figura 12B) (Constantinescu, 2005). Esta estrutura aparece como um pequeno monte coberto com conjuntiva (Featherstone & Heinrich, 2013), encontrando-se circundada pelo lago lacrimal e com a sua superfície protegida, tipicamente, por alguns pelos (Constantinescu, 2005). No caso das raças braquicéfalas, porém, os pelos carunculares podem ser numerosos e longos. Quando proeminentes e em excesso, são considerados triquíase do canto medial e podem desencadear epífora e/ou queratite da córnea medial. Existem ainda dois pontos lacrimais na comissura medial do olho, um dorsal e um ventral, localizados na conjuntiva das respetivas pálpebras, superior e inferior (Constantinescu, 2005). Concretamente, a 1-2 mm do bordo da pálpebra e mediais à glândula de Meibomius mais medial (Samuelson, 2013). Estes pontos abrem-se nos canalículos lacrimais superior e inferior, respetivamente, que se unem no saco lacrimal, uma dilatação já dentro do osso lacrimal (Constantinescu, 2005).

Figura 12: Ilustração do aparelho lacrimal canino. **A.** Topografia das glândulas lacrimais (principal e acessória) (adaptado de: <http://www.merckvetmanual.com/eye-and-ear/ophthalmology/nasolacrimal-and-lacrimal-apparatus>). **B.** Estruturas presentes nos bordos palpebrais e no canto medial do olho (adaptado de Murphy et al., 2012).



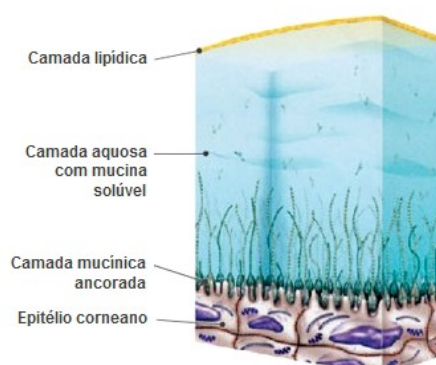
A secreção lacrimal é continuamente espalhada pela superfície ocular, numa camada fina e uniforme, pela ação constante das pálpebras durante o pestanejar (Samuelson, 2013). Aproximadamente, 25% desta película é perdida por evaporação e o restante é eliminado pelo sistema de drenagem nasolacrimal (Miller, 2008). Assim, o excesso de fluido é mecanicamente forçado através das aberturas dos pontos lacrimais, sendo o seu refluxo impedido pelo músculo liso que os rodeia, e acumula-se, por gravidade, no fundo do saco lacrimal (Samuelson, 2013). Este é um local comum para o alojamento de corpos estranhos, podendo resultar em obstrução a jusante, no ducto nasolacrimal, e/ou dacriocistite associada (Constantinescu, 2005). O encerramento palpebral reflexo fecha também o saco lacrimal, que atua como uma bomba, e o movimento pseudoperistáltico do ducto nasolacrimal encaminha as lágrimas para a cavidade nasal (Francois & Neetens, 1973 citados por Gum & MacKay, 2013). Por fim, estas atingem uma abertura no assoalho da narina a cerca de, aproximadamente, 1 cm da extremidade e, em alguns animais, uma abertura acessória no canal que passa pela raiz do dente canino superior (Samuelson, 2013).

1.6.2.1. Filme lacrimal

O filme lacrimal é uma película composta por três camadas (Figura 13). A mais externa é fina e oleosa e produzida pelas glândulas de Meibomius e de Zeiss. Esta componente lipídica das lágrimas reduz a evaporação da

porção aquosa subjacente e impede o transbordo das mesmas para a face ao criar uma barreira ao longo das margens palpebrais. A camada intermédia é o fluido aquoso, que é produzido maioritariamente pela glândula lacrimal e pela glândula da membrana nictitante, restando uma produção residual por parte das glândulas acessórias de Kraus e Wolfring (segundo Gelatt et al. (1975), 61%, 5% e 3%, respetivamente) (Samuelson, 2013). É composta por, aproximadamente, 98% de água e 2% de sólidos, onde predominam as proteínas (Gum & MacKay, 2013). É a camada mais espessa (>60%) e executa as funções primárias do filme lacrimal, sendo através dela que a córnea absorve oxigénio, essencial para o seu normal metabolismo (Gum & MacKay, 2013; Samuelson, 2013;). É, simultaneamente, um dos mecanismos de defesa do olho contra potenciais agentes infecciosos, tendo já sido encontrada nesta porção das lágrimas uma variedade crescente de substâncias antimicrobianas. Em algumas delas o papel na prevenção, mitigação e retardamento de infeções foi já melhor apreciado, contudo no geral permanece muito por compreender (McKown et al., 2009; Records, 1988; Tiffany, 2003, 2008 citados por Samuelson, 2013). A terceira camada, e mais interior, é de mucina e é produzida em grande parte pelas células caliciformes conjuntivais, havendo também o contributo das glândulas lacrimais acessórias que possuem células secretoras de muco. A mucina é adsorvida na superfície epitelial corneana, tornando-a hidrofílica e permitindo que o fluido aquoso lacrimal permaneça sobre ela e se espalhe uniformemente aquando do pestanejo (Samuelson, 2013). No filme lacrimal normal, esta função de adesão da solução ao epitélio lipofílico só é possível pela presença de moléculas de mucopolissacáridos com ambas as extremidades hidrofílicas e lipofílicas, dentro da camada de mucina (Maggs, 2008). Esta camada profunda assegura, assim, a estabilidade e retenção da película lacrimal, reduzindo a sua tensão superficial (Gum & MacKay, 2013).

Figura 13: Representação da estrutura do filme lacrimal (adaptado de: <http://www.collinsoptometrists.com.au/dry-eye-clinic/understanding-the-tear-film-and-dry-eye/>).



O filme lacrimal sofre constante evaporação, com a formação de “manchas secas” (*dry spots*) transitórias, numa taxa que parece estar diretamente relacionada com a taxa de pestanejo (Milder & Weil, 1983 citados por Gum & MacKay, 2013). Clinicamente, a taxa de evaporação das lágrimas é estimada através da determinação do “tempo de rutura do filme lacrimal” (*Tear Film Break-Up Time* – TFBUT) (em segundos), sendo que, indiretamente, se avalia também a componente mucosa das mesmas (Carrington et al., 1987 citados por Gum & MacKay, 2013). Assim, uma deficiência nesta camada, resultará numa diminuição daquele tempo (Murphy et al., 2012). Já a porção aquosa basal, é clinicamente estimada através do teste de Schirmer I, posicionando a tira de teste no fórnice conjuntival inferior durante 1 minuto (Berger & King, 1998; Gelatt et al., 1975 citados por Gum & MacKay, 2013). Uma deficiência na camada aquosa da película lacrimal decorrente dum defeito no aparelho lacrimal, pode resultar em lesões corneanas ou condições crónicas como a queratoconjuntivite seca (olho seco) (Murphy et al., 2012). A utilização de anestésicos oculares tópicos anticolinérgicos (sulfato de atropina), de pré-anestésicos e de anestesia geral pode induzir uma redução de curto prazo no tempo estimado pelo teste de Schirmer (Arnett et al., 1984; Ludders & Heavner, 1979; McLaughlin et al., 1988; Vestre et al., 1979 citados por Gum & MacKay, 2013).

Além das lágrimas contínuas ou “basais”, necessárias para o normal funcionamento pré-ocular, outros tipos de lágrimas estão descritos nos animais, à semelhança dos humanos: as reflexas, produzidas por exposição do olho à luz, ao vento frio ou outros agentes irritantes; e as induzidas por fármacos que estimulam diretamente as glândulas (Gum & MacKay, 2013). Concretamente, parassimpaticomiméticos, que aumentam a taxa de secreção glandular (Murphy et al., 2012). A inervação da glândula lacrimal e o controlo da sua secreção são complexos, sendo os detalhes exatos ainda indeterminados nos animais domésticos (Miller, 2008). O nervo lacrimal, ramo do nervo trigémio, é principalmente sensitivo, porém fornece também a glândula lacrimal com as suas fibras parassimpáticas e simpáticas (Elsby & Wilson, 1967; Powell & Martin, 1989 citados por Gum & MacKay, 2013).

1.7. Nutrição e metabolismo da córnea

Sendo a córnea avascular, as suas necessidades nutricionais e de oxigénio são supridas por difusão. Internamente, pelo humor aquoso e externamente, e em menor grau, pelo filme lacrimal, pela circulação do limbo esclero-corneano e pela vasculatura conjuntival (Townsend et al., 2009; Cook et al., 2009).

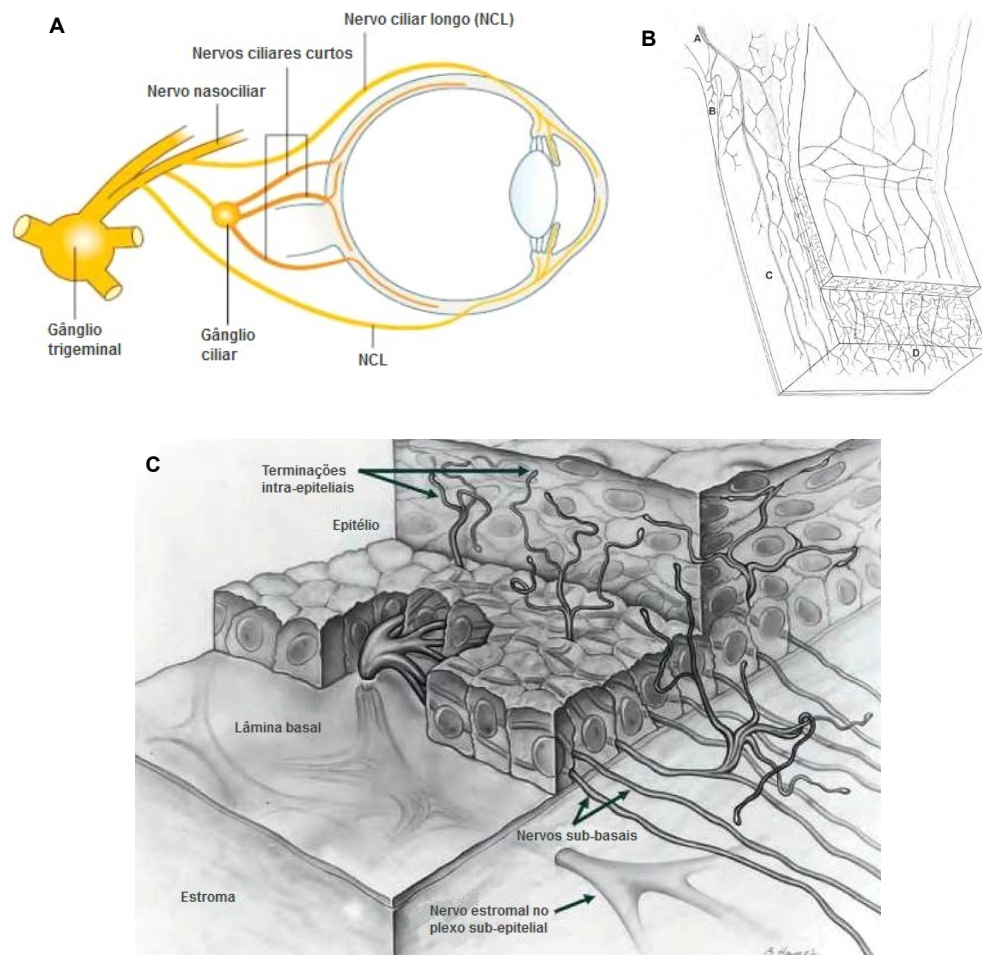
Como referido em 1.5., para manter o estado de relativa desidratação e sustentar o seu mecanismo de bomba, a córnea requer energia sob a forma de adenosina trifosfato (ATP), que é gerada pela quebra de glucose. Desta forma, as necessidades neste nutriente são amplamente maiores no endotélio (cerca de cinco vezes mais do que no epitélio). A glucose é fornecida principalmente pelo humor aquoso, mas também pelos capilares do limbo esclero-corneano e pelas lágrimas. É também armazenada no epitélio sob a forma de glicogénio, que pode ser usado para obtenção de energia em condições de *stress*, tais como trauma e feridas cirúrgicas. Para a glicólise aeróbia, o epitélio corneano obtém oxigénio do filme lacrimal, enquanto que o endotélio e os fibroblastos do estroma profundo o recebem do humor aquoso (Gum & MacKay, 2013). Contudo, em termos de consumo, ambas as camadas têm utilizações de oxigénio na mesma ordem de magnitude (Freeman, 1972). Na ausência de oxigénio, o que ocorre quando as pálpebras estão fechadas, a energia é fornecida através de glicólise anaeróbia, com a consequente produção de ácido láctico (Gum & MacKay, 2013). Porém, quando esta produção é excessiva, a hidratação corneana ocorre (Cotlier, 1975; Forrester et al., 1996; Maurice, 1960; Zubay, 1988 citados por Gum & MacKay, 2013).

1.8. Inervação e sensibilidade da córnea

A córnea apresenta numerosos nervos sensitivos, particularmente recetores de dor, que a protegem e ajudam a manter a sua transparência (Samuelson, 2013).

A inervação da córnea está a cargo dos nervos ciliares longos, que derivam do ramo oftálmico do nervo trigémio (Figura 14A e 14B) (Mawas, 1951 citado por Samuelson, 2013). Estes são como troncos que fornecem a região limbal e que enviam ramos que seguem radialmente até à córnea central, formando os plexos anterior e posterior no estroma anterior (Barrett et al., 1991; Marfurt et al., 2001 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). Morfologicamente, estes plexos correspondem a uma zona periescleral, exterior, predominantemente perivascular, e uma zona pericorneal, interior, mais densa e grandemente ramificada (Gum & MacKay, 2013). Segue-se o plexo subepitelial e, após penetração da lâmina basal epitelial, o plexo sub-basal (Ledbetter & Gilger, 2013). Quando entram na camada epitelial basal, as fibras nervosas formam arborizações pré-terminais únicas, que exibem uma distribuição altamente ordenada e dão origem a uma profusão de ramos menores e ascendentes (Figura 14C) (Marfurt et al., 2001 citado por Gum & MacKay, 2013).

Figura 14: Representação da origem, densidade e organização da inervação da córnea. **A.** Dentro da órbita, o nervo nasociliar origina os nervos ciliares longos, que percorrem o globo ocular e lhe fornecem inervação sensorial (Miller, 2008) (adaptado de: <https://www.slideshare.net/Lhacha/anatomy-and-physiology-of-cornea>). **B.** O nervo ciliar longo (A) abastece a região limbal e envia ramos para a córnea superficial (estroma anterior e epitélio), onde se concentram múltiplas terminações (D). De notar a escassez/ausência de nervos na córnea profunda (estroma posterior e membrana de Descemet) (C) (adaptado de Samuelson, 2013). **C.** Os nervos estromais penetram a lâmina basal e ramificam-se num conjunto de fibras sub-basais que correm horizontalmente e originam uma profusão de terminações intra-epiteliais (adaptado de: <http://aibolita.com/eye-diseases/38894-subbasal-nerve-plexus.html#z1166>).

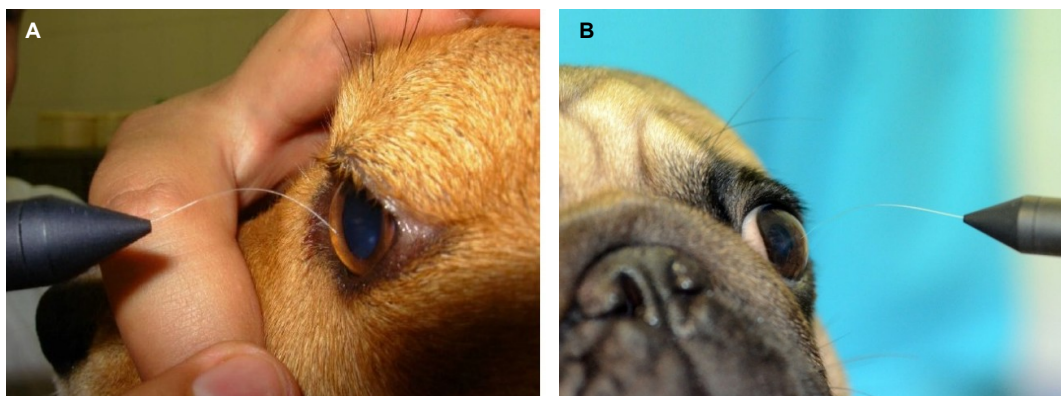


À medida que atravessam da periferia para a posição central, as terminações nervosas perdem a sua bainha de mielina e sobrepõem-se extensivamente, pelo que a estimulação de um ponto implica a estimulação de muitas fibras aferentes (Gum & MacKay, 2013). Em geral, as camadas mais superficiais da córnea são principalmente inervadas com receptores de dor, enquanto que mais receptores de pressão são encontrados no estroma. Isto explica porque uma lesão superficial da córnea (no terço superficial do estroma) é geralmente mais dolorosa do que uma ulceração profunda (Samuelson, 2013; Gum & MacKay, 2013; Constantinescu, 2005).

A sensibilidade da córnea é um fator importante na proteção do olho. O rápido encerramento palpebral e a retração do globo com prolapso da membrana nictitante

são reflexos fundamentais quando a córnea é tocada ou irritada. Quando em dor extrema, o reflexo é exagerado, podendo ocorrer blefarospasmo para que as pálpebras não sejam abertas voluntariamente. Esta sensibilidade pode variar de acordo com a espécie, a área da córnea e, no caso do cão, o tipo de crânio (Gum & MacKay, 2013). Medições do limiar de sensibilidade corneal ao toque (a estimulação mínima da superfície corneana por um estesiômetro de Cochet-Bonnet que provoca o encerramento palpebral) em cães, mostraram que a sensibilidade corneal foi maior nos crânios dolicocefálicos e menor nos braquicefálicos, tendo os mesocefálicos uma sensibilidade intermédia (Figura 15). Estas medições mostraram ainda que, em geral, a região central da córnea foi a mais sensível, seguida das regiões nasal, temporal, dorsal e ventral (Barrett et al., 1991 citados por Ledbetter & Gilger, 2013 e Gum & MacKay, 2013). Cães com diabetes *mellitus* apresentaram uma redução significativa da sensibilidade corneana em todas as regiões, mantendo-se a variação regional semelhante à dos cães normoglicémicos (Good et al., 2003 citados por Ledbetter & Gilger, 2013).

Figura 15: Execução da técnica de estesiometria corneal num exemplar adulto de raça Beagle (A) e num de raça Pug (B). O filamento de nylon está em contacto com a córnea axial (adaptado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352012000300008 e http://www.visionvet.it/wp-content/uploads/estesiometria_tramite_cochet-bonnet-960x720.jpg).



1.9. Imunidade da córnea

Como vem sendo referido, a superfície ocular dispõe de mecanismos de imunidade inata para impedir a invasão de microrganismos. Desde a ação mecânica do encerramento palpebral e da lavagem lacrimal à barreira fisiológica constituída pelo próprio epitélio corneano e pelas mucinas que nele se ancoram, todos contribuem para evitar a colonização bacteriana na córnea (English & Gilger, 2013). Nesta prevenção participam também substâncias antimicrobianas presentes no filme lacrimal, tais como a lisozima, a lactoferrina e a imunoglobulina A, entre outras (Gum & MacKay, 2013). Destas, destaca-se a lisozima que, no cão, representa 3% da

média de proteína presente na lágrima e que atua por hidrólise da parede celular bacteriana (Roberts & Erickson, 1962 citados por Gum & MacKay, 2013). A perda destas substâncias antimicrobianas predispõe o olho seco a infecções secundárias bacterianas e, por vezes, fúngicas. Desta forma, o olho seco deve ser sempre considerado imunodeprimido (Miller, 2008).

A imunidade da superfície ocular procura também prevenir/minimizar os danos que uma resposta inflamatória excessiva e constante a um antígeno (por exemplo, à flora bacteriana ocular normal) provocariam no delicado tecido ocular e, conseqüentemente, na sua função, a visão. Assim, a córnea beneficia do chamado privilégio imunológico, ou seja, duma natureza imunológica não responsiva (English & Gilger, 2013). Esta é proporcionada por processos de ignorância e tolerância imunológicas e pelo desenvolvimento de um microambiente imunossupressivo (Knop & Knop, 2007 citados por English & Gilger, 2013). Para este fenómeno contribuem múltiplos mecanismos ativos e passivos, incluindo a ausência de vasos sanguíneos e linfáticos, a pequena quantidade de células apresentadoras de antígenos (*Antigen-Presenting Cells* – APCs) e a reduzida expressão de antígenos de histocompatibilidade maior (*Major Histocompatibility Complex* – MHC) (Cursiefen, 2007 citado por English & Gilger, 2013). Apesar da córnea central ser maioritariamente desprovida de APCs profissionais (especificamente, células dendríticas e células de Langerhans), estas são recrutadas do limbo esclero-corneano em caso de processo inflamatório (por exemplo, queratite infecciosa). Portanto, este privilégio imunológico não é absoluto, podendo as vias normais de ativação ser contornadas, levando a uma resposta mais tradicional, o que ocorre em casos de inflamação crónica e em doenças autoimunes. (English & Gilger, 2013).

1.10. Mecanismos de resposta à agressão

A córnea é uma adaptação da pele, que é mantida num estado anatómico e fisiológico privilegiado (Njaa & Wilcock, 2013). Em resposta à agressão, parece recordar as suas origens embriológicas enquanto pele e sofre adaptações (queratinização, pigmentação e vascularização) que a tornam mais semelhante a esta: resistente, contudo, mais opaca (Wilcock, 2008; Njaa & Wilcock, 2013). Esta conversão de um tipo de tecido adulto noutro tipo de tecido, relacionado e mais duradouro, designa-se metaplasia e, neste caso, é uma adaptação protetora. Na maioria dos tecidos, esta mudança de fenótipo é uma reação incomum, contudo no olho é particularmente prevalente e clinicamente importante (Wilcock, 2008).

A nível celular, o tecido ocular reage à agressão de forma semelhante aos outros tecidos. Dependendo da natureza, duração e gravidade do insulto, a resposta ao estímulo prejudicial pode ser uma ou mais das seguintes: resistência, adaptação,

lesão, contenção e reparação. A resiliência intrínseca do tecido ocular permite-lhe resistir a insultos leves e transitórios e adaptar-se aos mais substanciais e prolongados. Insultos mais graves ou persistentes excedem a capacidade de adaptação e desencadeiam a lesão (degeneração ou necrose), seguindo-se a contenção ou neutralização do agente causal e a reparação tecidual, que inclui, geralmente, níveis variáveis de fibrose (Wilcock, 2008).

1.10.1. Resposta inflamatória da córnea

Sendo a inflamação um evento fundamentalmente vascular, a córnea avascular não pode sofrer verdadeira inflamação até que tenha adquirido vasos sanguíneos oriundos do limbo esclero-corneano. As manifestações agudas de “inflamação” corneana (neutrofilia e edema corneal) após lesão são, na realidade, eventos passivos relacionados com a ulceração da córnea, em que há embebição de neutrófilos e fluido do filme lacrimal adjacente. Assim, a primeira e efetiva reação inflamatória à lesão corneana ocorre no leito vascular disponível mais próximo, normalmente, o do limbo. Dependendo da difusão dos mediadores inflamatórios envolvidos, também os vasos da conjuntiva ou mesmo a íris podem participar nesta resposta. Os leucócitos (geralmente neutrófilos) migram então através dos vasos límbicos e conjuntivais permeáveis e dirigem-se para o local do estímulo em proporções adequadas, sendo que lesões superficiais estimulam infiltrações estromais, também elas, superficiais. Na presença de contaminação bacteriana ou fúngica, porém, este número modesto de neutrófilos é amplamente aumentado. De referir, ainda, que estes leucócitos e a própria córnea lesionada são as fontes mais importantes de fatores de crescimento fibroblástico e angioblástico do limbo esclero-corneano (Wilcock, 2008).

1.10.2. Reparação corneana normal

As capacidades de reparação da córnea são notáveis (Cook et al., 2009). Os defeitos epiteliais mais simples são cobertos por uma combinação de deslizamento de células adjacentes viáveis (células aladas e, posteriormente, basais) e de mitose da população replicativa permanente (encontrada na junção do epitélio corneano e conjuntival, perto do limbo esclero-corneano) para restaurar a arquitetura normal (Cook et al., 2009; Wilcock, 2008). Se a lâmina basal estiver intacta, estes defeitos são cobertos em apenas 72h. Nestes 3 dias, o epitélio produz também alguns fragmentos de nova membrana basal, mesmo que a original esteja preservada, o que leva a um espessamento ou duplicação da membrana basal, visível microscopicamente, e que serve como um marcador

fiável de lesão epitelial prévia na córnea (Wilcock, 2008). Quando os defeitos se estendem ao estroma, é requerido um período de tempo mais longo para o seu preenchimento (Cook et al., 2009). Se mais de 25% da superfície estromal for atingida, a regeneração epitelial deve aguardar a reconstrução do andaime estromal, que ocorre através de um processo de fibroplasia e angiogénese idênticas à cicatrização de feridas na pele. Pela sua natureza avascular, porém, o estroma tem a necessidade de recrutar angioblastos do limbo esclero-corneano, o que torna a sua reparação mais demorada. Esta combinação de fibroplasia estromal e de vascularização (que migra do limbo, aproximadamente, 1 mm/dia), é designada por tecido de granulação e torna-se a cama sobre a qual o epitélio vai deslizar, proliferar e aderir. A adesão entre o epitélio e o estroma torna-se firme após a reformação de hemidesmosomas e a ancoragem das fibrilas de colagénio, o que pode exigir muitas semanas (Wilcock, 2008).

Durante a reparação duma lesão estromal, as fibrilas de colagénio de substituição não são estabelecidas num padrão de rede regular, o que resulta numa cicatriz corneana que interfere na transmissão da luz (Maggs, 2008; Cook et al., 2009). Com o tempo, esta opacidade cinzenta que se forma dentro da córnea, sob um epitélio normal, pode limpar-se de forma óptica, mas, muitas vezes, não completamente. A tendência para o retorno da transparência é maior em animais jovens, contudo, em cães, geralmente ocorre melanose da área, podendo também ocorrer deposição lipídica perto da cicatriz (Maggs, 2008).

A vascularização corneana é, simultaneamente, um mecanismo de resposta à agressão e de reparação, geralmente benéfico, especialmente na cicatrização do estroma (Maggs, 2008). Espera-se, assim, que a vascularização acompanhe qualquer lesão corneana ou condição inflamatória que persista mais de 7 a 10 dias, contribuindo para o tecido de granulação que inicialmente preenche uma ferida corneana profunda (Figura 16) (Cook et al., 2009). Os vasos da córnea podem surgir de vasos conjuntivais, esclerais ou iridais e a sua aparência e profundidade são frequentemente indicativas da localização anatómica do processo patológico subjacente (Ledbetter & Gilger, 2013). A vascularização pode, por isso, ser superficial ou profunda, podendo ambas coexistir (Figura 17). Os vasos superficiais ocorrem no terço anterior do estroma e aparecem como uma ramificação regular, com início num único vaso, e propagação extensiva dentro da córnea (Maggs, 2008); são tipicamente uma resposta de superfície ocular ou de doença superficial corneana; são vermelhos brilhantes, finos e pode observar-se que atravessam o limbo esclero-corneano (Ledbetter & Gilger, 2013), infiltrando sectores focais da córnea (Kern, 2006). Os vasos intra-estromais profundos são mais curtos e retos, menos ramificados e

contínuos com a circulação ciliar (Maggs, 2008); sugerem doença corneana ou intraocular profunda; aparecem em vermelho escuro e não cruzam o limbo (Ledbetter & Gilger, 2013), infiltrando uniformemente a córnea periférica em toda a sua circunferência (Kern, 2006); menos comumente, podem ter origem em vasos iridais quando estão presentes sinéquias anteriores (Ledbetter & Gilger, 2013). Em lesões corneanas complicadas e persistentes, como referido, ocorre vascularização agressiva, com formação de tecido de granulação. Quando este é estabelecido, origina uma cicatriz mais densa do que na cicatrização avascular. Os vasos sanguíneos deixam então de ser perfundidos, mas permanecem como “vasos fantasma”, sendo visíveis no exame com lâmpada de fenda. Se a inflamação se repetir, os mesmos podem rapidamente ser perfundidos, criando a aparência clínica duma inflamação mais grave ou crônica do que é na realidade (Maggs, 2008).

Figura 16: Sequência da vascularização corneana (adaptado de Maggs, 2008).

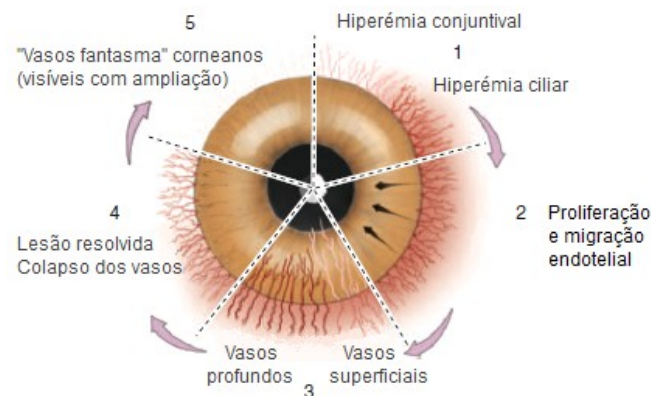
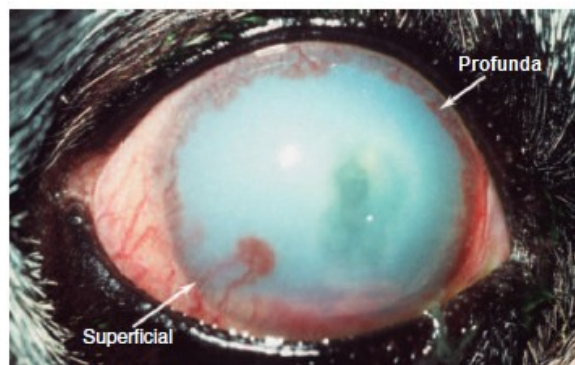


Figura 17: Vasculatura superficial e profunda num cão com úlcera profunda da córnea. De notar também o edema difuso da córnea (adaptado de Maggs, 2008).



2. Doença ulcerativa da córnea em cães

A doença ulcerativa da córnea é uma ocorrência comum na prática veterinária (Maggs, 2008) e, dentro das queratopatias adquiridas, uma das principais causas de cegueira evitável em cães (Kern, 2006). Sendo a espessura da córnea inferior a 1 mm, a ulceração pode constituir uma ameaça à integridade total do globo ocular, razão pela qual deve ser abordada rápida e eficazmente, minimizando a possibilidade de comprometimento da visão (Powell, 2001). O seu diagnóstico quer-se, assim, rigoroso e a sua gestão atenta (Kern, 2006).

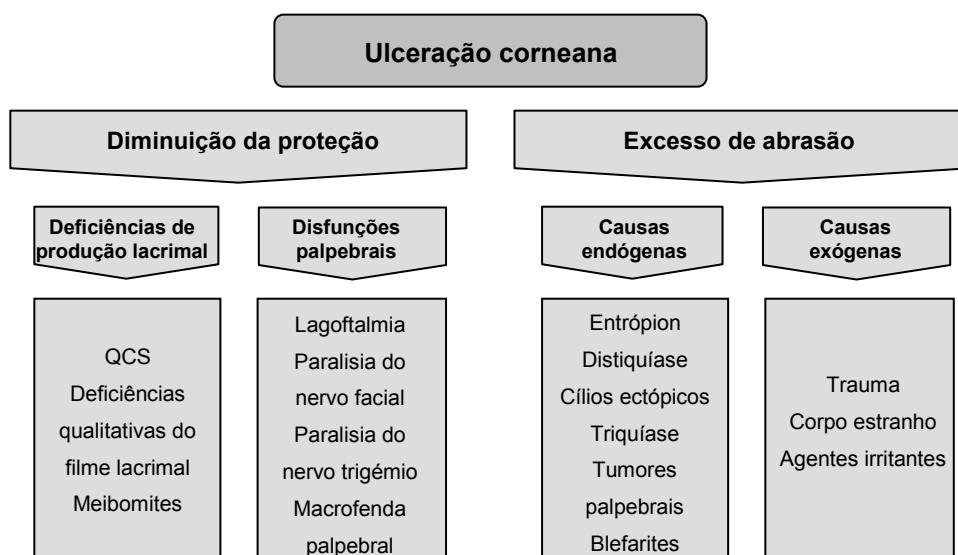
2.1. Ulceração corneana

Por definição, uma úlcera de córnea representa uma quebra ou rutura do epitélio corneano (Powell, 2001). Sabendo que este está constantemente a ser desgastado fisiologicamente pelo pestanejo e pela dessecação normais e a ser repostos pelos mecanismos de regeneração celular, a ulceração corneana pode ser encarada, do ponto de vista puramente mecanicista, como um desequilíbrio neste sistema. Na sua origem, pode estar uma diminuição da proteção epitelial ou um aumento da abrasão da córnea, por diversas causas endógenas ou externas (Maggs, 2008).

2.1.1. Etiologias mais comuns

Existem várias causas potenciais de ulceração corneana em cães, das quais se destacam o trauma e a presença de corpo estranho, na categoria de causas externas, e as disfunções palpebrais, as deficiências de produção lacrimal e os defeitos ciliares, enquanto causas endógenas (Figura 18) (Maggs, 2008; Crispin, 2002).

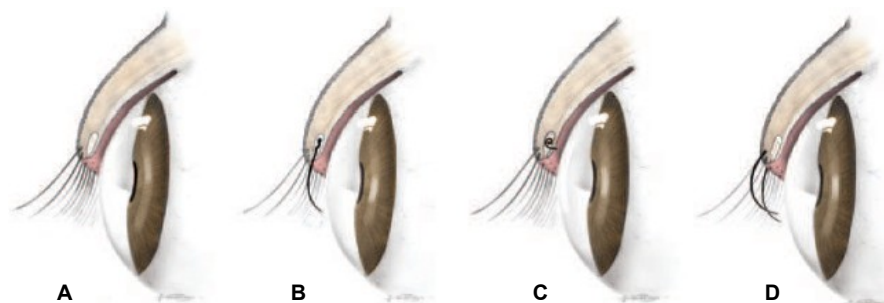
Figura 18: Causas comuns de ulceração corneana no cão. QCS, queratoconjuntivite seca (adaptado de Maggs, 2008).



As deficiências de produção lacrimal, quer da componente aquosa, quer da lipídica, conduzem invariavelmente a uma condição de olho seco (queratoconjuntivite seca), que predispõe a ulceração corneana em raças suscetíveis a queratite de exposição. Também as disfunções palpebrais são um fator contributivo comum para esta condição em muitas raças de cães. Por exemplo, geralmente, as raças braquicefálicas apresentam uma fenda palpebral mais longa e pronunciada do que a média (macrofenda palpebral), o que, juntamente com um globo ocular proeminente, resulta numa maior exposição da superfície ocular. Além disso, podem também apresentar um encerramento palpebral incompleto durante o pestanejo (lagofthalmia) e, muitas vezes, durante o sono, o que pode levar à formação de manchas secas na córnea e ao desenvolvimento de uma queratopatia de exposição (Petersen-Jones, 2002). Ainda nas raças braquicefálicas, e por paralisia do nervo facial (VII), também o espalhamento de lágrimas pela terceira pálpebra é, geralmente, inadequado quando comparado com a maioria das raças mesocefálicas e dolicocefálicas, que conseguem retraindo suficientemente os seus globos oculares. Lesões no nervo trigêmeo (V), por sua vez, levam à diminuição ou ausência de sensibilidade corneana, o que resulta invariavelmente numa queratite neurotrófica, que afeta a área da córnea exposta na fenda palpebral (Renwick & Petersen-Jones, 2009). Inicialmente, pode apresentar-se como uma erosão epitelial pontilhada na área interpálpebral, mas acaba por dar lugar, posteriormente, a edema e ulceração evidentes (Crispin, 2002).

A inversão da pálpebra (entrópion), o anormal posicionamento dos cílios na pálpebra (distiquíase) e o desvio do crescimento de cílios ou pelos faciais em direção à superfície ocular (triquíase) são condições comuns no cão (Petersen-Jones, 2002). Embora a distiquíase possa ser considerada insignificante quando não há evidência clínica de irritação, todos os defeitos ciliares no geral, e em particular os cílios ectópicos (que emergem através da conjuntiva palpebral), podem causar ulceração corneana (Figura 19). As úlceras causadas por cílios são, geralmente, superficiais e, frequentemente, excêntricas na córnea, correspondendo à localização dos cílios. No caso de entrópion por má conformação palpebral, esta correspondência com a área afetada é, geralmente, restrita a uma parte do bordo palpebral: medial nos animais braquicefálicos e lateral nos cães de crânio grande e amplo (Maggs, 2008).

Figura 19: **A.** Pálpebra normal. De notar a posição dos cílios relativamente ao orifício da glândula de Meibomius. **B.** Distiquíase – os cílios emergem do orifício da glândula. **C.** Cílio ectópico – o cílio surge da glândula, mas emerge através da conjuntiva palpebral. **D.** Triquíase – os cílios ou pelos faciais surgem numa localização normal, mas alcançam a córnea devido a conformação facial ou palpebral alterada (adaptado de Maggs, 2008).



A abrasão da córnea pode ainda dever-se à retenção de corpos estranhos no fórnice conjuntival e a trauma exógeno, ambas causas comuns em cães. Além de retidos, os corpos estranhos podem ficar embutidos na própria córnea, dividindo-se em dois tipos: os que aderem à superfície corneana por tensão superficial e, subsequentemente, se tornam ainda mais firmemente unidos ao criar uma região ulcerada nos seus bordos (por exemplo, pedaços de material vegetal); e aqueles que penetram na córnea e, por vezes, no próprio globo ocular (Maggs, 2008). No que toca a traumatismos, o contuso pode causar danos focais ou difusos a qualquer uma ou a todas as camadas da córnea. Já a laceração, pode ser parcial ou total, podendo resultar em perda de humor aquoso, colapso da câmara anterior ou prolapso da íris (Kern, 2006). No cão, as lacerações corneanas são frequentemente secundárias a arranhadura de gato (Maggs, 2008) e tendem a estender-se ao longo do limbo esclero-corneano (em vez da córnea central), sob uma íris intacta, mas muitas vezes hemorrágica, conjuntiva (Hendrix, 2013). De forma genérica, as lesões traumáticas podem iniciar uma cascata de complicações patológicas, resultando em ulceração complicada (Kern, 2006).

Ainda dentro das potenciais causas externas de ulceração corneana, incluem-se os agentes irritantes: ácidos, alcalinos, detergentes (Renwick & Petersen-Jones, 2009). Os dois primeiros provocam queimaduras químicas na córnea com perda epitelial imediata (Crispin, 2002). No caso das lesões por ácidos, na sua maioria, o efeito tóxico não é progressivo, uma vez que a coagulação proteica que eles originam no epitélio aprisiona e limita a penetração. Já os agentes alcalinos, pela sua lipossolubilidade, ligam-se ao estroma, saponificam as membranas celulares e penetram rapidamente nos tecidos, tornando as queimaduras alcalinas mais graves (Crispin, 2002; Ledbetter & Gilger, 2013; Powell, 2002). Ainda que raramente relatadas no cão

(Christmas, 1991; Singh et al., 2004 citados por Ledbetter & Gilger, 2013), as queimaduras químicas da córnea podem decorrer da utilização de produtos comuns de uso doméstico como a lixívia (Ledbetter & Gilger, 2013).

No que toca à etiologia infecciosa de queratite ulcerativa, a bacteriana é a mais comum no cão (e a viral considerada a mais rara) e os seguintes agentes os mais frequentes: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*. Contudo, importa salientar que a córnea canina intacta e saudável é altamente resistente à infeção bacteriana (Ledbetter & Gilger, 2013). Além do mais, não foram identificados agentes patogénicos primários na córnea do cão; a infeção constitui, portanto, um fenómeno secundário (Crispin, 2002). Não ocorrendo ulceração infecciosa primária (Maggs, 2008), é muito comum que os organismos sejam introduzidos através de feridas penetrantes como as provocadas por espinhos, arranhaduras de gato, mordeduras, cirurgias de filtração intraocular e de glaucoma e migração de corpos estranhos (Mould, 2002).

Além destas, estão ainda descritas outras potenciais causas de ulceração: rutura de bolhas epiteliais em córneas edematosas (por exemplo, aquelas com distrofia endotelial) e erosão epitelial por cristais lipídicos ou depósitos de cálcio estromais (em pacientes com queratopatia lipídica ou degeneração calcária da córnea) (Renwick & Petersen-Jones, 2009; Townsend et al., 2009).

2.2. Classificação da lesão ulcerativa

As úlceras de córnea são classificadas, essencialmente, quanto à profundidade do envolvimento corneano e quanto à causa subjacente (Ledbetter & Gilger, 2013). Contudo, outros sistemas de classificação podem ser usados, acabando por ocorrer uma certa sobreposição (Maggs, 2008).

2.2.1. Quanto à profundidade – Superficial versus profunda

Quando apenas uma ou mais camadas epiteliais são atingidas, denomina-se comumente erosão ou abrasão corneana, ficando o termo ulceração reservado para a perda de espessura total do epitélio com, pelo menos, alguma perda de estroma (Kern, 2006). Esta relação com a profundidade permite classificar este tipo de lesão corneana, primariamente, como superficial ou profunda, dependendo se o defeito envolve apenas a camada epitelial ou se atinge o estroma e/ou as camadas seguintes (Renwick & Petersen-Jones, 2009). Com mais detalhe, a ulceração estromal pode ainda ser classificada como superficial, anterior, média ou profunda, consoante a espessura atingida ($<1/4$, $1/4$,

$\frac{1}{2}$ ou $>\frac{3}{4}$, respetivamente). No caso da profundidade da ulceração envolver a membrana de Descemet, entra já na categoria de perfuração iminente (descemetocélio), culminando esta classificação na perfuração corneal sem ou com prolapso da íris (Powell, 2001).

2.2.2. Quanto à duração – Simples versus complicada

Em cada avaliação da lesão, também a relação com a duração deve ser estabelecida, distinguindo a ulceração simples da complicada. Sendo que uma úlcera de córnea deve cicatrizar (isto é, reepitelizar sem retenção de fluoresceína) dentro de 7 dias e sem progressão da lesão para o estroma, a falha de ocorrência de ambos os eventos é anormal (Maggs, 2008). Assim, uma úlcera simples é aquela que cicatriza sem envolvimento estromal e sem intercorrências num tempo considerado normal (de 3 a 7 dias), enquanto que a úlcera complicada envolve o estroma, sendo mais profunda, e/ou persiste além dos 7 dias, muitas vezes associada a infeções ou outros processos patológicos (Maggs, 2008; Kern, 2006). Importa salientar que, para ser classificada como simples, a úlcera deve ser, simultaneamente, superficial e aguda; já para ser classificada como complicada, basta que seja profunda ou crónica, embora, obviamente, possa apresentar ambas as características (Maggs, 2008).

As úlceras complicadas que não cicatrizam podem ainda ser classificadas como indolentes (em cães), infetadas ou com uma causa persistente (não diagnosticada ou não tratada na primeira abordagem) (Maggs, 2008).

2.2.2.1. Defeitos epiteliais corneais crónicos espontâneos

Os defeitos epiteliais corneais crónicos espontâneos (DECCE) constituem uma entidade que é descrita na literatura usando uma variedade de termos: úlcera indolente, recorrente canina, refratária, persistente ou úlcera do Boxer (Champagne & Munger, 1992; English, 1989; Gelatt & Samuelson, 1982; Kirschner, 1990; Kirschner et al., 1989; Morgan & Abrams, 1994; Stanley et al., 1998 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). Apesar de originalmente associados à raça Boxer, estudos subsequentes documentam a ocorrência de DECCE em quase todas as raças (Gelatt & Samuelson, 1982; Murphy et al., 2001 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). Embora uma úlcera clinicamente similar tenha sido descrita em cavalos, os DECCE são um diagnóstico específico canino. Estas úlceras são tipicamente crónicas, superficiais, não infetadas e mínima a moderadamente dolorosas (Maggs, 2008). Não conseguem resolver-se através dos processos normais de

cicatrização de feridas e, sem tratamento adequado, podem persistir por meses (Ledbetter & Gilger, 2013).

A fisiopatologia dos DECCE não está totalmente elucidada, contudo são descritas várias alterações morfológicas e funcionais em cães com esta condição: o epitélio adjacente aos defeitos apresenta-se indiferenciado e pouco aderente ao estroma subjacente (Bentley et al., 2001 citados por Ledbetter & Gilger, 2013); a membrana basal e os complexos de adesão estão tipicamente ausentes ou presentes em pequenos segmentos descontínuos na superfície do estroma exposto (Bentley et al., 2001; Gelatt & Samuelson, 1982; Kirschner, 1990 citados por Ledbetter & Gilger, 2013); uma zona estromal acelular fina, superficial e hialinizada é comum e composta por fibrilas de colagénio misturadas com um material fibrilar amorfo ou fino mal definido (Bentley et al., 2001 citados por Ledbetter & Gilger, 2013).

Esta união fracassada entre a membrana basal epitelial e as camadas anteriores do estroma corneano origina um característico lábio de epitélio não aderente no perímetro da úlcera e que é facilmente desbridado com um aplicador com ponta de algodão (Maggs, 2008). Os DECCE têm, portanto, um aspeto clínico típico. O anel de epitélio solto que envolve um DECCE origina um halo difuso de coloração de fluoresceína em torno do defeito, menos intenso à medida que o corante se difunde por baixo do epitélio mal aderido (Figura 20D) (Ledbetter & Gilger, 2013).

2.2.2.2. Úlceras “*melting*” ou malácia estromal

As úlceras “*melting*” com dissolução estromal progressiva (isto é, queratomalácia) não são um grupo específico de úlceras de córnea, mas antes uma complicação destas (Ledbetter & Gilger, 2013). São uma das mais devastadoras consequências da ulceração grave e um pré-requisito para o envolvimento estromal (Maggs, 2008).

Durante a cicatrização normal da córnea, são produzidas proteases e collagenases que ajudam na remoção de células desvitalizadas e detritos da córnea (Ledbetter & Gilger, 2013). Estas enzimas são produzidas por células epiteliais corneanas, fibroblastos estromais, células inflamatórias e certas bactérias, especialmente Gram-negativas como a *Pseudomonas* spp.. Em alguns estados de doença, a produção, ativação e desativação destas enzimas torna-se desregulada, levando a efeitos prejudiciais (Maggs, 2008). Em certas úlceras, a libertação destas enzimas líticas contribui para a progressiva degradação e rápida liquefação do estroma corneano, assumindo este uma aparência gelatinosa (Ledbetter & Gilger, 2013). A perda de rigidez

e estrutura do colagénio culmina com a perda de estroma, que “derrete” e pode deslocar-se além das suas fronteiras anatómicas normais (sobre a córnea ventral ou a pálpebra), e o desenvolvimento de úlcera profunda ou descemetocélio. Esta rápida colagenólise pode ocorrer em relativo isolamento, se o estímulo para a produção de collagenases for marcado, no entanto, está mais frequentemente associada à infiltração e desgranulação de células brancas no estroma, especialmente neutrófilos (Maggs, 2008). Apesar desta infiltração poder ser asséptica (Maggs, 2008), a queratite ulcerativa que se estende ao estroma envolve geralmente uma infeção microbiana secundária que inicia, também ela, a destruição estromal (Ledbetter & Gilger, 2013). Desta forma, as úlceras profundas devem ser assumidas como infetadas até prova em contrário (Maggs, 2008).

2.3. Diagnóstico de ulceração corneana

Dependendo da apresentação da úlcera, assim a sua abordagem diagnóstica. Córneas com ulcerações profundas e perfurações devem ser gentilmente investigadas, evitando a exacerbação da lesão. Nas restantes úlceras, deve partir-se dum exame oftálmico sistemático e completo, a fim de identificar fatores predisponentes. Especial atenção deve ser dada à conformação das pálpebras, à frequência do pestanejo e à extensão da fenda palpebral. Também o filme lacrimal deve ser avaliado no início da investigação e o teste de Schirmer realizado antes de aplicar qualquer fluido na superfície ocular. No caso de úlceras profundas e perfurantes, este teste não é efetuado, sendo a produção lacrimal melhor avaliada depois da córnea cicatrizar (Renwick & Petersen-Jones, 2009).

Na avaliação da lesão ulcerativa propriamente dita, o primeiro objetivo é a determinação da área de comprometimento corneal e da sua profundidade. Esta última pode ser estimada visualizando a úlcera num ângulo oblíquo em relação à córnea, tendo sempre em consideração que na maioria das úlceras a espessura corneana aumenta (de 0,75 mm para 1,5 a 2,5 mm) decorrente do edema que se instala (Powell, 2001). Este é, na realidade, a característica clínica marcante da ulceração corneana. Resulta da imediata embebição osmótica da água presente no filme lacrimal no estroma anterior, o que aumenta o espaço entre as fibras de colagénio e a dispersão da luz e se traduz numa opacidade focal da córnea (Njaa & Wilcock, 2013; Wilcock, 2008). Para um maior rigor no julgamento da profundidade da lesão, é particularmente útil a utilização de instrumentos de ampliação (biomicroscópio com lâmpada de fenda, oftalmoscópio direto ou mesmo uma lupa) (Renwick & Petersen-Jones, 2009). Esta inspeção da córnea permite também a deteção de vascularização e pigmentação, ambos indicadores de doença crónica

(Powell, 2001). Além da extensão e da profundidade da lesão, também exigem particular atenção a presença ou ausência de infiltrado estromal e o estado do estroma, sendo a presença de liquefação considerada um achado grave (Renwick & Petersen-Jones, 2009), uma vez que pode levar à perfuração corneal e ao prolapso da íris (Wilcock, 2008).

O segundo passo diagnóstico na avaliação de uma úlcera é a determinação da sua causa. Se esta não for evidente a partir do histórico ou do exame físico inicial, outros exames complementares de diagnóstico estão indicados (Powell, 2001). No caso de ulceração por trauma exógeno, o diagnóstico etiológico é feito por exclusão de todas as outras causas potenciais previamente descritas (Maggs, 2008). Contudo, nem sempre é possível estabelecer uma relação causal direta, apesar do elevado índice de suspeição clínica, ficando a origem da lesão descrita como presumivelmente traumática (Crispin, 2002) ou presumivelmente secundária a, o que acontece frequentemente em casos cuja zona geográfica da lesão corneana não se relaciona diretamente com o local onde há atrito por defeitos ciliares, por exemplo (D. Magno, comunicação pessoal, Setembro 19, 2017).

2.3.1. Exames complementares de diagnóstico

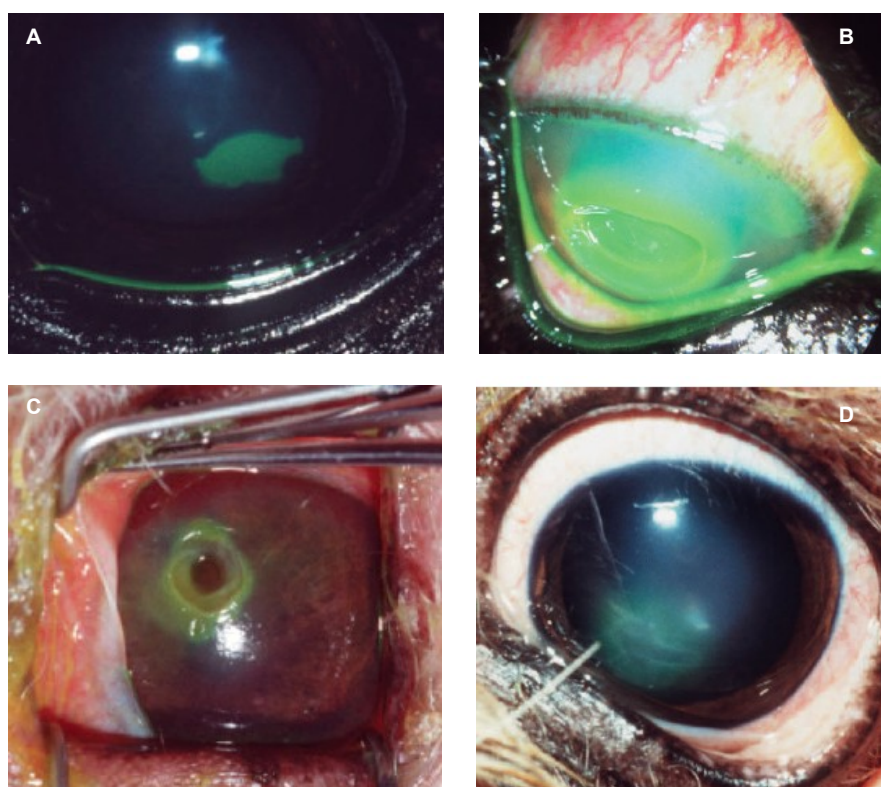
2.3.1.1. Exames clínicos – Corantes oftálmicos

A abordagem diagnóstica à ulceração corneana inclui a utilização de corantes oftálmicos. Destes, os mais rotineiramente usados na investigação de afeção corneana são a fluoresceína e o rosa bengala, ambos corantes vitais (que coram tecidos vivos) (Renwick & Petersen-Jones, 2009; Maggs, 2008).

A fluoresceína é o corante mais comumente utilizado enquanto técnica de diagnóstico clínico da ulceração corneana (Njaa & Wilcock, 2013). Por ser solúvel em água, liga-se a todas as estruturas hidrofílicas, pelo que cora o estroma corneano sempre que o epitélio hidrofóbico é interrompido e o deixa exposto (Grahm & Wolfer, 2009; Maggs, 2008). A coloração do defeito opera exatamente segundo o mesmo princípio de embebição osmótica que leva ao edema superficial focal do estroma e, inclusivamente, ajuda a evidenciá-lo (Wilcock, 2008; Njaa & Wilcock, 2013). A fluoresceína é aplicada topicamente, estando disponível em tiras de papel impregnadas ou em solução (Grahm & Wolfer, 2009). Preferencialmente, devem ser usadas fontes descartáveis, tais como as tiras e os frascos de dose única, e evitadas as soluções preparadas multidoses, pelo risco de contaminação e colonização

bacteriana a que estas estão sujeitas, nomeadamente por *Pseudomonas aeruginosa* (Maggs, 2008; Mould, 2002). Após correta aplicação do corante na superfície conjuntival (não diretamente sobre a córnea, para evitar artefactos na mancha de retenção), lavagem do seu excedente e iluminação específica (luz azul de um filtro de cobalto ou lâmpada de Wood), aparecem na córnea áreas verdes brilhantes correspondentes aos defeitos epiteliais. Tipos de úlceras diferentes criam padrões de coloração também eles diferentes e característicos, pelo que reconhecê-los auxilia bastante na distinção entre úlceras simples (superficiais) e úlceras complicadas (profundas, infectadas ou indolentes). Nas úlceras superficiais, o corante adere apenas ao chão da úlcera deixando as margens bem delimitadas, enquanto que nas úlceras estromais profundas, mancha o chão e as paredes, podendo haver alguma difusão de fluoresceína para o estroma vizinho, tornando as margens menos distintas. Já no caso do descemetocélio, o centro da úlcera não consegue manchar e apresenta-se a preto, pois a membrana de Descemet não cora com fluoresceína e encontra-se exposta. As úlceras indolentes, por sua vez, têm como padrão de coloração característico um chão corado (como todas as superficiais), mas cercado por um halo menos distinto, visível através do bordo epitelial não aderente (Figura 20).

Figura 20: Exemplares de diferentes tipos de úlceras corneanas e respetivos padrões característicos de coloração com fluoresceína. **A.** Úlcera superficial. **B.** Úlcera estromal profunda. **C.** Descemetocélio (em paciente anestesiado). **D.** Úlcera indolente (adaptado de Maggs, 2008).

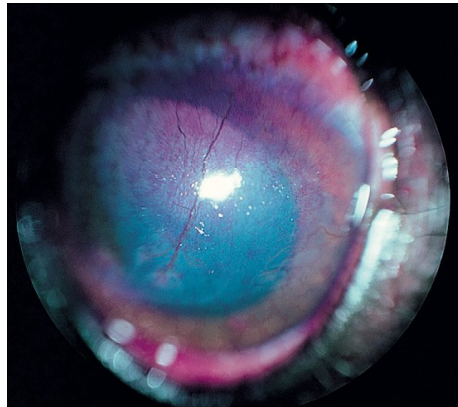


Perfurações corneanas produzem igualmente um padrão particular de fluoresceína. Além das áreas de estroma exposto corado, aparecem também pequenas ondas de fluido que diluem a fluoresceína, correspondentes ao fluxo de saída de humor aquoso do globo ocular ruturado. Por vezes, lesões não ulcerativas também podem reter fluoresceína, o que pode causar alguma confusão, contudo, quando enxaguadas, as manchas destas saem facilmente, o que não acontece com a mancha de fluoresceína de uma úlcera genuína (Maggs, 2008). Uma vez reepitelizada, a úlcera deixará de reter fluoresceína, mesmo que ainda haja uma concavidade evidente resultante da perda de estroma (Mould, 2002).

Todos os olhos vermelhos, inflamados ou dolorosos devem ser corados com fluoresceína, confirmando ou excluindo o diagnóstico de ulceração corneana. Além desta utilização clássica, a fluoresceína é também usada noutros testes de diagnóstico ocular, nomeadamente na confirmação da permeabilidade do ducto nasolacrimal (teste de Jones ou de passagem da fluoresceína) e na avaliação da estabilidade do filme lacrimal (teste de tempo de rutura do filme lacrimal) (Maggs, 2008).

O rosa bengala é um corante menos utilizado em oftalmologia veterinária (Renwick & Petersen-Jones, 2009). Caracteriza-se por manchar células mortas e desvitalizadas, sendo retido por córneas cujo epitélio se encontre erodido (sem atingir a totalidade da sua espessura). Nestes casos, não havendo exposição do estroma, a mancha de fluoresceína não seria mantida. A coloração com rosa bengala assinala não só a presença de dano epitelial superficial, como alterações de características de superfície ou de revestimento de mucina das células escamosas epiteliais, sendo de grande utilidade no diagnóstico de queratoconjuntivite seca (Figura 21) (Maggs, 2008). Importa referir que, apesar de útil na demonstração de lesões subtis, o rosa bengala é um corante mais irritante para o olho do que a fluoresceína, pelo que não é usado rotineiramente (Crispin, 2002).

Figura 21: Exemplo de positividade ao rosa bengala, em padrão pontuado, numa córnea de cão vascularizada devido a QCS (adaptado de Rosolen et al., 2009).



2.3.1.2. Exames laboratoriais – Amostras da superfície ocular

As investigações laboratoriais da ulceração corneana visam identificar a presença de infecção causal ou complicada e, geralmente, são reservadas para os casos mais graves (úlceras profundas, em progressão ou com liquefação estromal) (Renwick & Petersen-Jones, 2009). O diagnóstico de infecção bacteriana de úlceras de córnea é feito com base em exame citológico e cultura microbiológica de amostras corneanas (Ledbetter & Gilger, 2013), sendo recomendável a combinação dos dois exames para maximizar a identificação de queratite infecciosa (Massa et al., 1999 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). Duma vez que a cultura e outras técnicas de identificação da presença de microrganismos (imunofluorescência e reação em cadeia da polimerase (PCR)) necessitam de vários dias para a obtenção de resultados, é recomendado e frequente o exame direto de esfregaços (Renwick & Petersen-Jones, 2009). Além de permitir a imediata visualização de organismos e orientar para a seleção de terapêutica antimicrobiana, a citologia pode vir a ser a única fonte de informação caso não haja crescimento de organismos em cultura; o que é comum acontecer, uma vez que as amostras da córnea são pequenas e, muitas vezes, as bactérias são fastidiosas (Lim, 2015).

Idealmente, a obtenção de amostras para cultura deve ser feita antes da aplicação de anestésicos tópicos e evitando a contaminação por contacto com as margens das pálpebras e com os pelos faciais (Ledbetter & Gilger, 2013). Contudo, o uso de anestésico local é necessário para permitir amostrar em segurança o bordo ativo da úlcera (Renwick & Petersen-Jones, 2009), qualquer que seja a técnica utilizada, dada a alta sensibilidade da córnea (Maggs, 2002). Embora as preparações anestésicas tópicas

contenham conservantes, ficou demonstrado que é improvável que estes alterem as culturas de forma clinicamente relevante (Champagne & Pickett, 1995 citados por Maggs, 2002 e Featherstone & Heinrich, 2013). É, assim, considerado aceitável aplicar um agente anestésico tópico antes da amostragem de olhos dolorosos e em animais não cooperantes (Featherstone & Heinrich, 2013).

2.4. Maneio da ulceração corneana

O mais importante na estratégia de gestão da queratite ulcerativa é, sem dúvida, identificar e, se possível, remover ou corrigir a causa de ulceração (Crispin, 2002; Maggs, 2008). Sem este passo, as úlceras podem não ser resolvidas ou até progredir, ou, na melhor das hipóteses, podem curar temporariamente para algum tempo depois reaparecerem (Maggs, 2008). Além da causa, outros fatores vão determinar se essa cura é auxiliada por tratamento médico ou cirúrgico, ou por uma combinação dos dois (Crispin, 2002).

2.4.1. Terapêutica médica

Independentemente da causa, gravidade e cronicidade, há considerações terapêuticas gerais a ter (Maggs, 2008).

A antibioterapia tópica deve ser usada como parte da estratégia de maneio de todas as úlceras, uma vez que o estroma danificado e exposto é um local potencial para a adesão bacteriana, o primeiro passo na produção de infeção (Crispin, 2002; Maggs, 2008). Nas úlceras simples, uma cobertura antibiótica primária, de largo espectro, é tudo o que é necessário (Renwick & Petersen-Jones, 2009; Grahn & Wolfer, 2009). O antibiótico triplo (neomicina e polimixina B, juntamente com bacitracina ou gramicidina) é uma excelente primeira escolha para profilaxia, não só pelo seu amplo espectro, mas também pela eficácia da polimixina B contra muitas das *Pseudomonas* spp.. Já a gentamicina e a tobramicina, apesar de amplamente utilizadas, têm uma eficácia relativamente baixa contra a maioria dos organismos que constituem a flora conjuntival normal, não sendo, por isso, as primeiras escolhas ideais para a profilaxia de amplo espectro (Maggs, 2008). Além do antibiótico triplo, também o cloranfenicol é adequado ao tratamento de úlceras simples, já que, apesar de bacteriostático, penetra rapidamente no olho e atinge concentrações intraoculares elevadas (Grahn & Wolfer, 2009). São ainda, frequentemente, boas escolhas antimicrobianas, a eritromicina ou a oxitetraciclina (Ledbetter & Gilger, 2013). Uma terapêutica mais agressiva será necessária se houver sinais iniciais de infeção (perda estromal, infiltração leucocitária ou malácia), rápida progressão

da úlcera ou má resposta à terapêutica padrão ou quando os resultados da citologia e/ou cultura sugerem que os organismos estão presentes. Nesses casos, podem ser formuladas soluções antibióticas compostas e fortificadas ou, alternativamente, usadas algumas das novas preparações tópicas de fluoroquinolonas, particularmente eficazes, especialmente, contra *Pseudomonas* spp. (Maggs, 2008). As soluções antibióticas fortificadas fornecem uma alta concentração de antibiótico no local da infecção e têm a vantagem adicional de poderem ser preparadas como manipulados sem conservantes (Crispin, 2002). A seleção de antibióticos terciários deve ser prudente e baseada em cultura microbiológica e testes de sensibilidade, pois o seu uso indiscriminado contribui comumente para o desenvolvimento de resistência bacteriana (Grahm & Wolfer, 2009).

Sempre que haja qualquer hipótese de liquefação estromal (em consequência de lesão química, da presença de neutrófilos em excesso ou de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*), é apropriado o tratamento empírico com inibidores da collagenase (Crispin, 2002). Estes podem ser aplicados topicamente em úlceras profundas para as quais a cirurgia não é uma opção, com o objetivo de impedir o derretimento da córnea (Maggs, 2008). Diversos agentes têm sido utilizados – acetilcisteína, doxiciclina, solução de EDTA e soro autólogo –, no entanto não existem estudos publicados comprovando a eficácia dos mesmos em pequenos animais (Renwick & Petersen-Jones, 2009). Mais recentemente, o soro autólogo foi promovido como produto preferido, sendo que além das propriedades anti-collagenase de largo espectro, contém também numerosos fatores de crescimento considerados benéficos (Maggs, 2008).

Outra medida terapêutica importante é a aplicação tópica de um agente midriático (atropina a 1% ou tropicamida), uma vez que a estimulação dos abundantes receptores sensoriais na córnea, aquando da ulceração, resulta numa uveíte anterior reflexa neurogénica, com miose associada a espasmo do músculo ciliar (Ledbetter & Gilger, 2013). Ao controlar a dor e o desconforto ocular, a terapêutica midriática previne também o auto-traumatismo e, consequentemente, o agravamento da ulceração. Esta prevenção, elementar, mas muitas vezes negligenciada, é especialmente importante no tratamento das úlceras indolentes, uma vez que um epitélio mal aderido pode mais facilmente ser desgastado se o paciente friccionar o olho (Maggs, 2008). Apesar de ser o agente mais comumente usado para aliviar o espasmo ciliar doloroso (Crispin, 2002), a atropina compromete a produção lacrimal, pelo que deve ser usada com cautela nos casos de ulceração associada a QCS (Maggs, 2008).

Ao contrário das medidas terapêuticas anteriormente descritas, o uso de corticosteroides é considerado contraindicado na presença de ulceração corneana (Crispin, 2002; Kern, 2006; Maggs, 2008; Grahn & Wolfer, 2009; Rankin, 2013). Estudos *in vitro* demonstram que os corticosteroides aumentam a ação lítica da colagenase corneana, o que pode levar à rápida malácia estromal das úlceras (Brown et al., 1970 citados por Rankin, 2013). Segundo Maggs (2008), as colagenases são potenciadas até 15 vezes. Grahn e Wolfer (2009), referem a imunossupressão local que os mesmos induzem e que predispõe ou exacerba a doença infecciosa. Dados experimentais citados por Rankin (2013), sugerem também que os corticosteroides podem retardar a cicatrização da córnea, afetando as taxas de cicatrização epitelial (Petroutsos et al., 1983), de proliferação de fibroblastos estromais e de deposição de colagénio (Phillips et al., 1983). Os anti-inflamatórios não esteroides tópicos são, por isso, uma alternativa mais segura (Crispin, 2002). Segundo Rankin (2013), os corticosteroides sistêmicos, por sua vez, têm pouco efeito nos processos de cicatrização da córnea e podem ser usados em pacientes com úlcera corneana ativa, refutando a contraindicação de Grahn e Wolfer (2009). Os potenciais efeitos negativos e positivos do uso de corticosteroides na cicatrização corneana devem ser cuidadosamente considerados. Ao limitarem a opacificação corneana, inibindo a fibroplasia, diminuindo a vascularização e reduzindo a melanose, os corticosteroides controlam as potenciais consequências visuais da uveíte anterior que frequentemente acompanha a ulceração corneana (Maggs, 2008). Podem, portanto, ser valiosos para auxiliar a resolução e minimizar cicatrizes, uma vez ocorrida a epitelização (Crispin, 2002). O seu uso é, assim, justificado desde que a infecção tenha sido controlada e a cobertura epitelial estabelecida (demonstrada pela ausência de retenção de fluoresceína) (Maggs, 2008).

2.4.1.1. Considerações farmacológicas oculares

O sucesso do tratamento médico da doença ocular baseia-se não só no diagnóstico preciso, mas também no conhecimento aprofundado da farmacologia e terapêutica ocular.

Considerando os seus diversos compartimentos, separados por barreiras semipermeáveis, o olho pode ser medicado por diferentes vias de administração. No caso das doenças do segmento anterior, podem ser usadas as vias tópica, subconjuntival ou sistémica. No caso particular da córnea, porém, a administração de medicação sistémica via sistema circulatório limita-se à difusão através da vasculatura perilimbal, aos agentes secretados nas lágrimas ou aos que penetram nas barreiras hemato-oculares,

entram na câmara anterior e passam pelo endotélio corneano; as medicações tópicas e subconjuntivais são, assim, preferenciais para a maioria das doenças da córnea (Grahm & Wolfer, 2009).

Tendo a córnea um estroma hidrofílico espesso envolvido por duas finas estruturas lipofílicas (epitélio e endotélio), fatores como a solubilidade, a ionização e o tamanho molecular dos fármacos afetam a absorção destes (Grahm & Wolfer, 2009). Assim, para que um fármaco oftálmico penetre na córnea intacta, deve reunir características de solubilidade intermédias, sendo solúvel em algum grau tanto no óleo como na água, para penetrar no epitélio e no estroma (Bartlett & Cullen, 1984 citados por Regnier, 2013; Grahm & Wolfer, 2009). Em caso de ulceração corneana, é importante considerar a ausência da barreira epitelial, já que aumenta a permeabilidade dos agentes hidrofílicos e expõe o estroma subjacente, uma barreira significativa para agentes lipofílicos (Schoenwald, 1990 citado por Grahm & Wolfer, 2009). Além da permeabilidade da córnea, a penetração de medicação tópica depende também da concentração e da cinética dentro do fundo de saco conjuntival, bem como da taxa de eliminação do próprio saco conjuntival (Mishima, 1981 citado por Grahm & Wolfer, 2009). O fluxo lacrimal e o espaço dentro do fórnice conjuntival têm um efeito dinâmico sobre os medicamentos oftálmicos tópicos, já que, num olho que não pestaneja, conseguem reter 10 a 25 µl de fluido adicional. Sendo que os conta-gotas comerciais libertam 25 a 50 µl / gota de solução ou suspensão (Peiffer & Stowe, 1981 citados por Grahm & Wolfer, 2009), não adianta aplicar mais do que uma gota de cada vez na tentativa de aumentar a quantidade de medicação disponível, pois o volume em excesso transbordará para o ducto nasolacrimal ou para a pálpebra (Regnier & Toutain, 1991 citados por Grahm & Wolfer, 2009). Além disso, apenas 20% dos medicamentos aplicados topicamente permanecerão na superfície ocular após 5 minutos (Peiffer & Stowe, 1981 citados por Grahm & Wolfer, 2009), resultado da drenagem nasolacrimal e da absorção através da córnea e da conjuntiva. Portanto, para se conseguirem concentrações mais elevadas, também a frequência da aplicação de medicação tópica deverá aumentar, desde que as aplicações estejam separadas por, pelo menos, 10 minutos (Doane et al., 1978 citados por Grahm & Wolfer, 2009).

A injeção subconjuntival de medicamentos pode ser um complemento valioso para a terapia tópica, contudo é importante entender as indicações e limitações do seu uso. A farmacocinética das injeções subconjuntivais não é bem compreendida e, provavelmente, varia consideravelmente entre as classes de fármacos e as suas formulações.

Acredita-se que os medicamentos injetados no espaço subconjuntival entrem na circulação ciliar, obtendo acesso ao segmento anterior, no entanto, alguns deles simplesmente vazam pelo local da punção na conjuntiva e são absorvidos diretamente pela córnea (Wine et al., 1964 citados por Grahn & Wolfer, 2009). A absorção direta da medicação do local da injeção contorna a barreira epitelial, evitando a diluição das lágrimas, o que aumenta a disponibilidade intraocular do fármaco (Lapalus & Garraffo, 1992 citados por Grahn & Wolfer, 2009). As vantagens do uso de medicações subconjuntivais incluem o aumento da concentração intraocular de fármacos que penetram mal na córnea, bem como, e quando usados durante uma cirurgia, a minimização da necessidade de alguns dos medicamentos tópicos durante o período pós-operatório imediato (Fraunfelder & Hanna, 1974 citados por Grahn & Wolfer, 2009). Por outro lado, as administrações subconjuntivais têm como riscos associados a possibilidade de irritação no local da injeção, tal como de formação de granuloma, além da incapacidade de eliminação do medicamento, se necessário for (Grahn & Wolfer, 2009).

2.4.2. Terapêutica cirúrgica

O suporte cirúrgico deve ser considerado nos casos de ulceração profunda e progressiva (Kern, 2006) e usado sempre que haja risco de perfuração da córnea (por exemplo, no cão braquicefálico com globo proeminente e baixa sensibilidade corneana) (Crispin, 2002). Embora as úlceras profundas não progressivas possam ser geridas clinicamente de forma semelhante às úlceras superficiais (embora, geralmente, mais intensiva), quando a profundidade da lesão é de 50% da espessura da córnea ou mais, estas beneficiam de intervenção cirúrgica para acelerar o processo de cicatrização (Ledbetter & Gilger, 2013; Maggs, 2008).

Consoante o objetivo seja proteger a superfície da córnea, evitar ou retardar a progressão da úlcera, ou reparar a perfuração, assim as opções cirúrgicas, que se dividem em protetoras, de suporte e reconstrutivas.

Os procedimentos de proteção incluem o *flap* da membrana nictitante e a tarsorrafia temporária (Kern, 2006). Segundo Kern (2006), estes não fornecem suprimento de sangue nem de células para ajudar na cicatrização e interferem no tratamento e na avaliação posterior da ulceração, pelo que são ambos contraindicados em úlceras profundas ou infetadas. Contudo, Ledbetter e Gilger (2013) apontam e aprofundam estas limitações referindo-se apenas aos *flaps* da terceira pálpebra, que consideram uma técnica, atualmente, arcaica. Também Maggs (2008) refere os efeitos indesejados e potencialmente prejudiciais destes

flaps, salientando a impossibilidade de monitorização e, mais importante, a possibilidade de agravamento da úlcera atrás da terceira pálpebra como uma limitação séria desta técnica. Em comparação, a tarsorrafia lateral temporária fornece a proteção adequada à córnea, permitindo medicar e monitorizar a úlcera (Maggs, 2008).

Os procedimentos de suporte incluem o *flap* conjuntival e a aplicação de adesivo tecidual de cianoacrilato (Kern, 2006). O retalho ou o enxerto conjuntival é o procedimento cirúrgico mais comumente usado para úlceras corneanas crônicas, infetadas ou progressivas (Ledbetter & Gilger, 2013). O retalho conjuntival proporciona suporte corneano, fornecendo tecido fibrovascular que preenche os defeitos da córnea, e suprimento sanguíneo, que leva à lesão componentes importantes como os imunes associados ao sangue, antibióticos sistêmicos e anticolagenases naturais (Hakanson & Merideth, 1987; Hakanson et al., 1987 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). Os enxertos conjuntivais consistem na transposição de tecido conjuntival fino (geralmente, colhido da conjuntiva bulbar adjacente) para a córnea, cobrindo a lesão (Ledbetter & Gilger, 2013). Devem ser realizados de forma que sejam o mais finos possível, dissecando a conjuntiva do tecido conjuntivo subjacente (episclera) e envolvendo predominantemente o epitélio conjuntival e não estruturas mais profundas como a cápsula de Tenon (Petersen-Jones, 2011; Kern, 2006). Dependendo da extensão e da localização da lesão, o enxerto pode ser pediculado, em ponte ou bipediculado, em capuz ou de 180 graus e total ou de 360 graus (Figuras 22 e 23) (Kern, 2006; Ledbetter & Gilger, 2013; Maggs, 2008).

Figura 22: Enxerto conjuntival pediculado. **A.** Ilustração da colheita de um pedículo da conjuntiva bulbar e da sua rotação sobre o defeito corneano (Maggs, 2008). **B.** Ilustração da sutura do pedículo à córnea com suturas simples interrompidas, que começam na sua extremidade distal, e encerramento do local de colheita com uma sutura simples contínua; **C.** Fotografia de caso real, já com a úlcera cicatrizada e antes do suprimento sanguíneo ser interrompido através do corte da base do enxerto (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013).

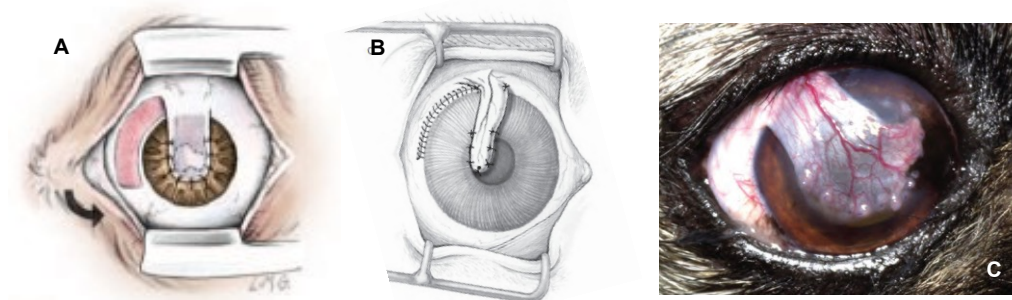
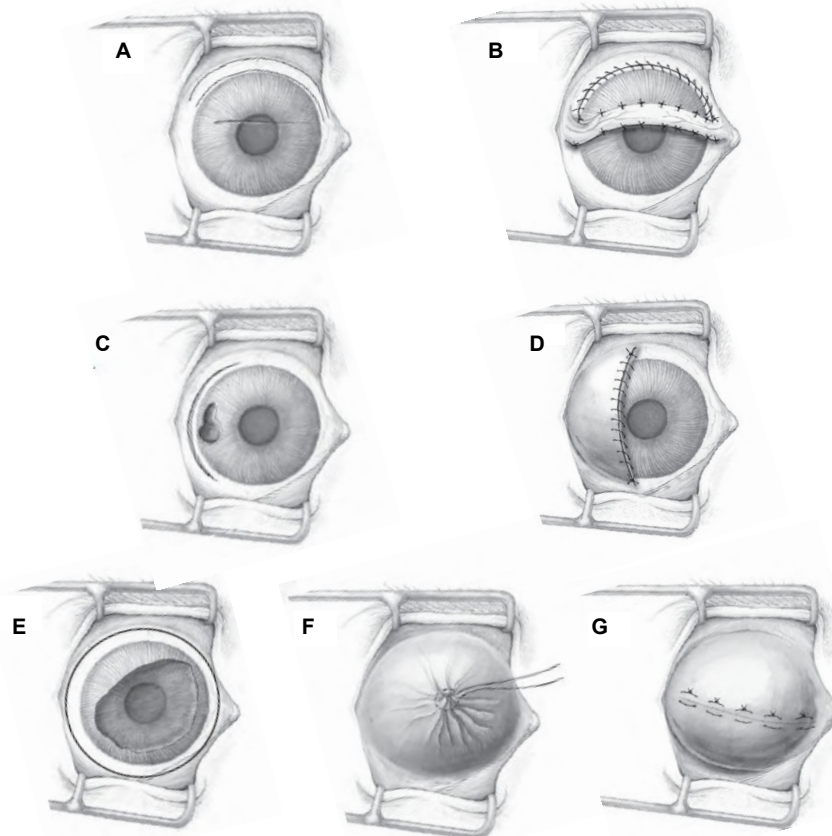


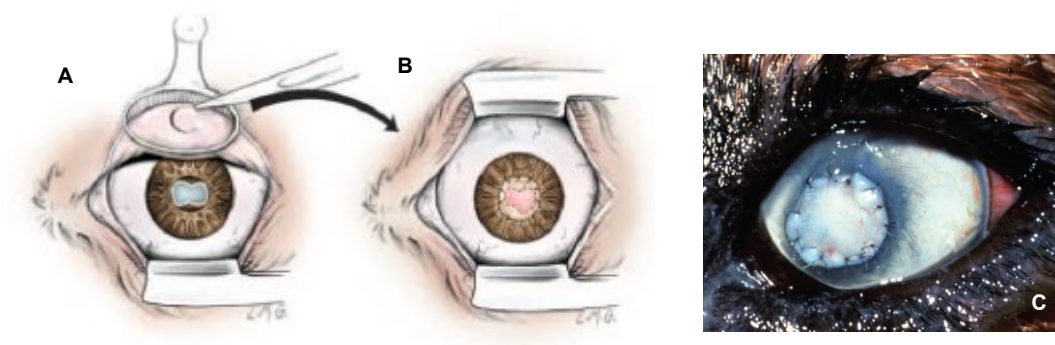
Figura 23: **A e B.** Enxerto conjuntival em ponte ou bipediculado – estando ligado à conjuntiva nas duas extremidades, aumenta o suprimento vascular e iguala as forças de retração que podem causar deiscências (Maggs, 2008). **C e D.** Enxerto conjuntival em capuz ou de 180 graus – indicado para lesões corneanas periféricas, o enxerto é avançado para cobrir a lesão e é suturado no local com duas ou quatro suturas simples interrompidas ou com um padrão de sutura contínua. **E, F e G.** Enxerto total ou de 360 graus – colhido por incisão perilimbal completa (E) e avanço centrípeto da conjuntiva, este enxerto não requer suturas corneanas (Maggs, 2008); é encerrado suturando-se a si mesmo, em forma de bolsa (F) ou em padrão de colchão horizontal (G) (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013).



O enxerto pediculado é, provavelmente, o mais útil e versátil (Ledbetter & Gilger, 2013). O seu pedículo rotacional permite alcançar mais facilmente um defeito na córnea central; no entanto, para úlceras centrais muito grandes, o enxerto total pode ser necessário (Maggs, 2008). Algumas destas lesões corneanas centrais podem exigir vascularização adicional, estando nestes casos indicado um enxerto bipediculado. Por este ser um enxerto linear, está também indicado nas lesões longas e lineares da córnea como as lacerações. Para lesões periféricas, o enxerto em capuz é o indicado. Existe ainda um tipo de enxerto modificado e tornado livre, em ilha, em que o suprimento sanguíneo é cortado desde o início, pelo que o seu sucesso pode depender da vascularização da lesão (Ledbetter & Gilger, 2013). Estes enxertos insulares fornecem suporte mecânico e podem ser suturados em todo o perímetro da

córnea, garantindo assim um bom “selo”, contudo não têm as vantagens vasculares dos restantes (Figura 24) (Maggs, 2008).

Figura 24: Enxerto conjuntival em ilha. **A.** Ilustração da colheita do enxerto insular da conjuntiva palpebral, com uso de uma pinça de calázio para fixação do tecido; **B.** Ilustração da sutura do enxerto de ilha sobre o defeito na córnea em todo o seu perímetro (adaptado de Maggs, 2008). **C.** Fotografia de caso real (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013); a conjuntiva enxertada será incorporada como uma porção translúcida da córnea (Kern, 2006).

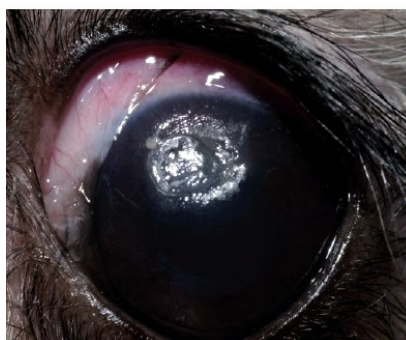


Em todos os enxertos, é exigida uma preparação adequada do leito recetor do enxerto, o que inclui o desbridamento da lesão para remoção do epitélio solto e do tecido corneano desvitalizado (Hakanson & Merideth, 1987 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). Este cuidadoso desbridamento de aproximadamente 1 mm de epitélio em redor da úlcera vai assegurar a união entre o tecido subconjuntival do enxerto e o estroma corneano do leito da úlcera (Maggs, 2008). Onde existir epitélio corneano intacto/normal, o enxerto não irá aderir, o que acontece sob a sua porção pedicular. A complicação mais comum de qualquer tipo de procedimento de enxerto conjuntival é a deiscência do mesmo da lesão corneana. Isto pode acontecer devido à progressão da lesão e consequente danificação da córnea nos pontos onde as suturas fixam o enxerto. Também pode ocorrer de forma prematura pela excessiva tensão aplicada ao próprio enxerto ou pela inclusão de uma porção significativa de tecido fibroso (cápsula de Tenon) agregado ao epitélio conjuntival (Ledbetter & Gilger, 2013).

Alternativamente, os adesivos teciduais de córnea, como a cola de butilcianoacrilato, podem ser usados como um meio não cirúrgico de fornecimento de suporte (Refojo et al., 1971 citados por Crispin, 2002). Apesar de indicados por Kern (2006) para pequenas perfurações de espessura parcial ou total, pequenos descemetocelos e úlceras estromais profundas, Markowitz et al. (1995 citados por Ledbetter & Gilger, 2013) não recomendam os adesivos de córnea para perfurações ou descemetocelos devido à possível toxicidade ocular. Os adesivos oftalmológicos de cianoacrilato fornecem suporte estrutural (Figura 25), mas não oferecem nenhuma das vantagens biológicas dos enxertos

conjuntivais (Maggs, 2008), pelo que o seu uso acaba por ser recomendado apenas como tratamento alternativo em pequenas lesões corneanas (diâmetro <2 mm) (Erdey et al., 1991; Leahey et al., 1993 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). O cianoacrilato tem algumas propriedades antimicrobianas inerentes e ajuda a estimular o crescimento vascular, mas deve ser reservado para úlceras cuja saúde do estroma circundante seja a adequada. A técnica, apesar de simples, requer que o paciente seja sedado ou anestesiado e o globo ocular devidamente posicionado para evitar a colagem inadvertida das estruturas anexas. Para facilitar a adesão, os bordos da ferida corneana são gentilmente desbridados do epitélio e o leito da úlcera suavemente limpo e seco com esponjas de celulose estéreis. É depois aplicada uma camada muito fina de adesivo, bastando uma única gota de cianoacrilato, pois o objetivo não é preencher todo o defeito, mas sim cobrir o leito da úlcera e a córnea normal adjacente em cerca de 1 mm (Maggs, 2008). A aplicação de quantidades excessivas de adesivo pode resultar numa falha de adesão à córnea (Kern, 2006), levando à perda prematura e reulceração (Ledbetter & Gilger, 2013). A reepitelização e a migração de vasos sanguíneos ocorrem sob o adesivo, sendo este expelido espontaneamente da córnea pela maioria dos animais dentro de algumas semanas (tipicamente, de 7 a 14 dias) (Kern, 2006; Maggs, 2008).

Figura 25: Úlcera corneana após aplicação tópica de adesivo tecidual de cianoacrilato (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013).



Ainda sobre os adesivos corneanos, importa referir o uso crescente da bandagem líquida ocular (BLO) em oftalmologia veterinária. Com propriedades biocompatíveis, a BLO é um composto não imunogénico que apresenta uma ótima tolerância local, sendo absorvido completamente ao fim de 72 horas (Magno, 2011). De aplicação facilitada pelo seu estado fluido (pré-polimerização) e com um efeito selante comparável ao das suturas, a BLO mostra-se assim útil, eficaz e vantajosa enquanto alternativa ao uso de cianoacrilato, muitas vezes

não tolerado pelos pacientes ou de aplicação contraindicada pela sua toxicidade intraocular (Magno, 2010; Magno, 2011).

Dentro das técnicas reconstrutivas, indicadas para descemetocelose e perfurações, as mais comumente usadas são as suturas de córnea, os *flaps* pediculados e os enxertos conjuntivais livres (Kern, 2006). Contudo, em muitos casos o tecido conjuntival pode não ter a integridade estrutural adequada para manter a câmara anterior selada de forma estanque após a cirurgia (Ledbetter & Gilger, 2013). Perfurações corneanas de espessura total podem assim requerer técnicas de queratoplastia como a transposição córneo-escleral ou o enxerto lamelar (Parshall, 1973; Brightman et al., 1989 citados por Crispin, 2002), ou mesmo o transplante de córnea (queratoplastia penetrante) (Ledbetter & Gilger, 2013; Kern, 2006). Pode ainda ser usado material de enxerto de origem não ocular como a submucosa intestinal suína liofilizada (Renwick & Petersen-Jones, 2009), contudo a falta de suporte suficiente e a reação tecidual extensa provocada por este tipo de materiais tornam-nos menos desejáveis para a reparação de perfurações do que o tecido corneano fresco ou congelado (Ledbetter & Gilger, 2013).

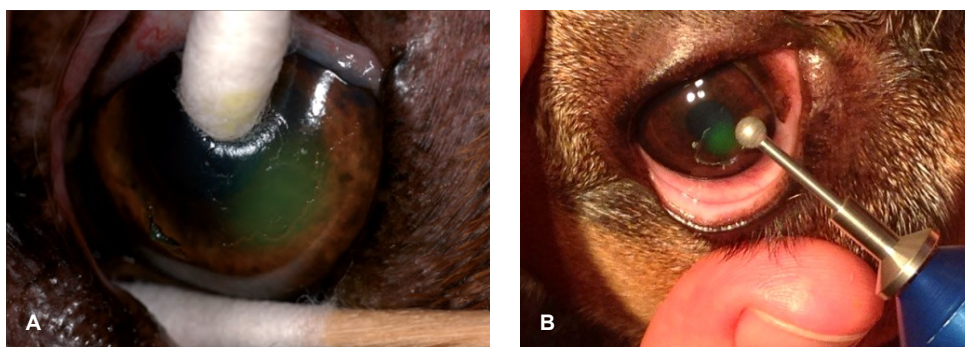
2.4.2.1. Particularidades da terapêutica de úlceras indolentes

Importa lembrar que, pelas suas características, a ulceração indolente requer múltiplos tratamentos para a sua resolução, com a possibilidade de recorrência não só no olho afetado, mas também no contralateral. Existem várias opções terapêuticas tópicas para os DECCE, sendo a sua escolha da preferência do clínico, uma vez que foram realizados poucos ensaios clínicos controlados que auxiliem as decisões baseadas em evidências. Além da falta de controlo, o tamanho reduzido da amostragem da maioria dos ensaios clínicos dificulta a interpretação dos resultados, particularmente porque o poder estatístico é, muitas vezes, baixo demais para detetar uma diferença significativa entre os grupos de tratamento (Ledbetter & Gilger, 2013).

A terapêutica mais comum para o tratamento dos DECCE é o desbridamento epitelial, usado isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas médicas ou cirúrgicas. Após a instilação de anestésico tópico na córnea, o desbridamento pode ser realizado com aplicadores com ponta de algodão seco, do centro para a periferia da lesão, com movimentos radiais, até restar apenas o epitélio firmemente aderido (Figura 26A) (Ledbetter & Gilger, 2013). Desta forma, o desbridamento do epitélio solto resulta, geralmente, numa úlcera maior do que a original (Woerdt, 2002). Este

tratamento visa auxiliar o processo normal de cicatrização da córnea, removendo detritos e estimulando a fixação epitelial (Crispin, 2002). Pode ser repetido, normalmente, em intervalos de 7 a 14 dias, variando entre estudos as taxas de sucesso e o tempo de cura, de 20% em 14 dias a 84% numa média de 23 dias (Kirschner et al., 1991; Morgan & Abrams, 1994; Stanley et al., 1998 citados por Ledbetter & Gilger, 2013). Combinando as taxas de todos estes pequenos ensaios não controlados, chega-se a uma taxa global de sucesso de, aproximadamente, 50% para este procedimento (Ledbetter & Gilger, 2013). O desbridamento superficial da córnea pode ainda ser realizado com broca de diamante, uma técnica já estabelecida em humanos como uma excelente modalidade de tratamento de úlceras indolentes e que se mostra, na atualidade, uma alternativa segura e promissora em cães com DECCE (Figura 26B) (Silva, Powell, Gionfriddo, Ehrhart & Hill, 2011).

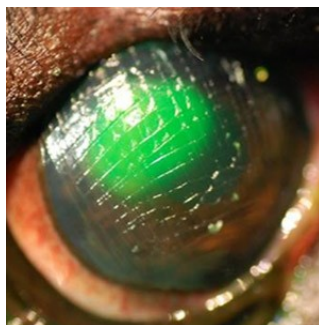
Figura 26: Técnica de desbridamento epitelial corneano em cães com DECCE. **A.** Desbridamento num Golden Retriever de 9 anos de idade, utilizando dois aplicadores de ponta de algodão, um para remover o epitélio solto e outro para evitar o prolapso da terceira pálpebra (adaptado de Ledbetter & Gilger, 2013). **B.** Desbridamento num Boxer, utilizando a broca com ponta de diamante (adaptado de: <http://vetsimon.blogspot.com/2014/07/ulcer-in-boxers-eye.html>).



Outra terapêutica comum para os DECCE consiste em fazer pequenas punções ou estrias lineares na córnea afetada (Ledbetter & Gilger, 2013), múltiplas e profundas o suficiente para criar marcas óbvias e visíveis no estroma corneano (Figura 27) (Maggs, 2008). O objetivo dos procedimentos de queratotomia (puntiforme e em grelha) é romper superficialmente o colagénio do estroma exposto, servindo os locais de abrasão como pontos de ancoragem para a migração do epitélio. Sem eles, o colagénio hialino anormal funcionará como barreira, impedindo as células epiteliais em migração de serem expostas ao colagénio de tipo I subepitelial, tornando a ligação epitélio-estroma menos efetiva (Woerdt, 2002). A combinação das taxas de sucesso dos vários estudos com estas técnicas (Champagne & Munger, 1992; Morgan & Abrams, 1994; Stanley et al., 1998)

resulta numa taxa global de, aproximadamente, 80% (Ledbetter & Gilger, 2013).

Figura 27: Queratotomia em grelha como técnica cirúrgica reparadora da queratite ulcerativa indolente canina (adaptado de: http://www.vet.tv.org/esp/video/la_queratotomia_como_tecnica_q_uirurgica_reparadora_de_queratitis_ulcerativas/9).



Os casos recorrentes ou não resolvidos devem seguir para uma queratectomia superficial (Maggs, 2008). Esta técnica cirúrgica consiste na remoção completa da camada superficial anormal do estroma, permitindo o restabelecimento dos complexos de adesão epitelial normais. Ao contrário dos procedimentos já descritos, a taxa de sucesso da queratectomia superficial nos estudos de Peiffer et al. (1976) e Stanley et al. (1998) é, consistentemente, de 100%, com a cura a registar-se num período de tempo relativamente mais curto (Ledbetter & Gilger, 2013).

CAPÍTULO III – Estudo retrospectivo

1. Objetivos

O estudo retrospectivo realizado na presente dissertação incidiu sobre 69 casos de ulceração corneana, diagnosticados em pacientes caninos, com o objetivo de caracterizá-los, essencialmente, quanto à etiologia, mas também de acordo com a incidência racial e a distribuição etária e de género.

Para além desta contribuição, pretendeu-se procurar correlações estatisticamente significativas entre diferentes variáveis desta população de 55 cães. Primeiramente, numa forma genérica, entre a etiologia da ulceração e a raça canina, a distribuição etária e o género dos pacientes; entre a etiologia e o tipo de úlcera; e entre o tipo de úlcera e aqueles mesmos parâmetros individuais (raça, distribuição etária e género). Depois, de forma mais segmentar, considerando apenas as etiologias secundária e presumivelmente secundária e, por último, considerando apenas a etiologia traumática.

2. Material e métodos

2.1. Amostra em estudo

O presente estudo incluiu 69 casos de úlcera de córnea em pacientes caninos que se apresentaram à consulta de oftalmologia do HVR no período compreendido entre janeiro de 2014 e abril de 2015, tendo a autora da dissertação acompanhado presencialmente alguns deles no decorrer do estágio curricular.

A unidade experimental considerada neste estudo correspondeu à ocorrência de um episódio de úlcera de córnea num globo ocular. Desta forma, pacientes que apresentaram ocorrências em ambos os olhos, quer em simultâneo, quer alternadamente ao longo do período do estudo, bem como pacientes com recidivas no olho inicialmente afetado, foram considerados mais do que uma vez no estudo.

2.2. Recolha dos dados e critérios de inclusão

A seleção dos casos clínicos foi feita através da avaliação sistemática das fichas clínicas dos pacientes, registadas informaticamente no programa *QVET*[®], tendo como ponto de partida a seleção das consultas de especialidade de oftalmologia. A fim de uniformizar os critérios para posterior análise estatística, a inclusão dos casos no estudo obrigou a que o diagnóstico tivesse sido realizado ou confirmado, nos casos referenciados, pelo mesmo clínico (Dr. Diogo Magno, responsável pelo serviço de oftalmologia do HVR).

À exceção dos pacientes com ulceração corneana profunda ou em risco de perfuração do globo ocular, todos os pacientes incluídos no estudo foram sujeitos a

um exame oftalmológico completo que incluiu a avaliação neuro-oftalmológica (avaliação dos reflexos de ameaça, palpebral, pupilar direto e consensual), a realização do teste de Schirmer, a realização do teste de fluoresceína e, quando necessário, do teste de rosa bengala, a tonometria por aplanção com recurso a *Tono-Pen Vet*TM, a biomicroscopia e a oftalmoscopia direta ou indireta.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes cujo teste de fluoresceína foi positivo, confirmando assim o diagnóstico de úlcera de córnea. Para todos eles, foram recolhidos dados gerais – nome do animal, nome do tutor, tipo de consulta, data da primeira avaliação oftalmológica, idade, raça e género – e dados oftalmológicos, com especial enfoque nos referentes à doença ulcerativa propriamente dita – olho afetado, tipo, etiologia, dimensão e localização da úlcera.

Os casos de ulceração pouco documentados que não permitiam uma completa caracterização por falta de registos, foram excluídos do estudo.

2.3. Processamento dos dados e análise estatística

A informação recolhida das fichas clínicas foi registada numa base de dados criada no programa informático *Microsoft*[®] *Office Excel*, tendo sido introduzidos todos os dados relativos aos pacientes caninos diagnosticados com úlcera de córnea.

Para o tratamento estatístico dos dados analisados dos 69 casos clínicos de úlcera de córnea, recorreu-se à utilização do programa *SPSS*[®], tendo sido criada uma nova base de dados com as seguintes variáveis de caracterização: tipo de consulta, raça, idade, género, tipo de úlcera e etiologia. A variável quantitativa “idade” foi ainda recodificada na variável categórica “distribuição etária”, tendo os valores sido distribuídos de acordo com as três principais etapas de vida canina definidas para este contexto. Para posterior análise de inferência estatística considerando subamostras, a variável “etiologia” foi desdobrada nas variáveis “secundária” e “presumivelmente secundária” e estas, depois de agrupadas, desdobradas na variável “traumática”.

No âmbito da estatística descritiva, foram calculadas as frequências absolutas e relativas respeitantes às variáveis categóricas. Para a variável quantitativa “idade”, foram determinadas algumas estatísticas relevantes como a média, o desvio padrão, o coeficiente de variação, bem como os valores mínimo e máximo observados.

Em termos de estatística inferencial, para identificar possíveis associações estatísticas entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste de hipóteses mais adequado para a amostra e distribuição dos dados em causa. Assim, para o estudo da relação entre a etiologia da úlcera e o género do paciente, foi aplicado o teste do qui-quadrado. Para os restantes estudos de relações, pelas características da distribuição amostral (mais de 20% das células com frequência esperada inferior a

5), foi utilizado, em substituição do teste do qui-quadrado, o teste exato de *Fisher*. Em todos os estudos, a dependência estatística foi avaliada utilizando o valor de referência para testar hipóteses de 5%, considerando um intervalo de confiança de 95%. Desta forma, valores de prova inferiores a 5% (0,05) foram considerados estatisticamente significativos, rejeitando-se a hipótese nula e aceitando-se que as duas variáveis estão relacionadas.

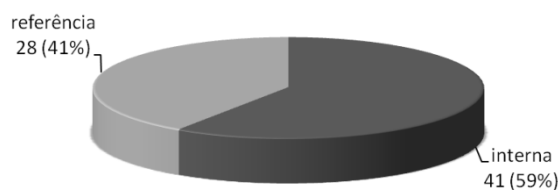
3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra em estudo

3.1.1. Tipo de consulta

Dos 69 casos clínicos analisados, 59,1% provieram de consultas internas e 40,6% de consultas de referência (Gráfico 1).

Gráfico 1: Frequências absolutas e relativas do tipo de consulta (n=69).



3.1.2. Raça

Os 69 casos de úlcera de córnea foram registrados nas 24 raças listadas (Tabela 1). Depois da raça indeterminada, que registou o maior número de observações (13%), as raças mais frequentemente afetadas foram a Caniche (12%), seguida da *Bulldog* inglês e da *Shih tzu* (10,1%) e depois a *Bulldog* francês (8,7%).

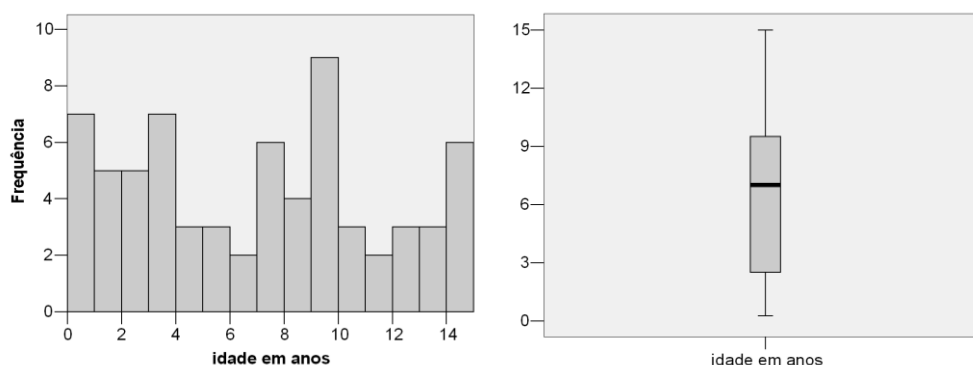
Tabela 1: Frequências absolutas e percentagens das raças observadas na amostra (n=69).

Raça	Frequência	Percentagem	Frequência	Percentagem	
Basset Hound	1	1,4	Golden Retriever	2	2,9
Boxer	3	4,3	Indeterminada	9	13,0
Braco	1	1,4	Jack Russel Terrier	1	1,4
Braco Húngaro	1	1,4	Labrador	1	1,4
Bulldog Americano	1	1,4	Papillon	1	1,4
Bulldog Francês	6	8,7	Pequinois	3	4,3
Bulldog Inglês	7	10,1	Pinscher	2	2,9
Caniche	8	11,6	Pug	3	4,3
Caniche Toy	1	1,4	Shih Tzu	7	10,1
Chihuahua	3	4,3	Vizsla	2	2,9
Cocker Americano	2	2,9	West Highland White Terrier	1	1,4
Cocker Spaniel	2	2,9	Yorkshire	1	1,4
Total			69	100,0	

3.1.3. Idade e distribuição etária

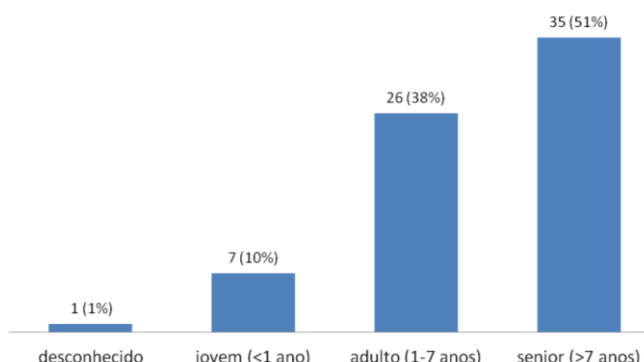
A idade da população em estudo apresentou um valor médio de 6,61 anos, com uma dispersão de valores de 68%, variando entre um mínimo de 0,25 anos (3 meses) e um máximo de 15 anos. O histograma e o diagrama de extremos e quartis (Gráfico 2), ilustram a distribuição de valores da idade.

Gráfico 2: Distribuição de valores da idade na população em estudo (n=68).



A idade foi recodificada como distribuição etária e os valores repartidos pelas seguintes classes: jovem (<1 ano), adulto (1-7 anos) e sénior (>7 anos). Como ilustra o gráfico referente à distribuição etária (Gráfico 3), em cerca de metade dos casos (50,7%), os pacientes afetados pertenciam à faixa etária sénior, com mais de 7 anos. A idade adulta esteve representada em 37,7% dos casos e a idade jovem em apenas 10,1%. Verificou-se ainda um registo de um elemento com idade desconhecida.

Gráfico 3: Frequências absolutas e relativas da distribuição etária (n=69).



3.1.4. Género

Quanto ao género da população em estudo, verificou-se que 52% dos casos ocorreram em machos e 45% dos casos em fêmeas. Para os restantes 3% dos casos, o género é desconhecido.

3.2. Caracterização da ulceração corneana

3.2.1. Tipo de úlcera

Em mais de metade dos casos clínicos analisados, a ulceração atingiu apenas o estroma superficial (62,3%). Nos restantes casos, as lesões verificaram-se nas camadas mais profundas da córnea (Figura 28), distribuindo-se da seguinte forma pelos diferentes tipos de ulceração: 13,0% descemética, 11,6% estromal profunda, 8,7% perfurante e 4,3% pré-descemética (Gráfico 4).

Figura 28: Ilustração da ulceração corneana e dos diferentes níveis de profundidade considerados no presente estudo retrospectivo (adaptado de: https://vcahospitals.com/-/media/vca/images/lifelearn-images/corneal_ulcer1.ashx?la=en&hash=F9043BF51880D9B2556222340C71F509941BB52A).

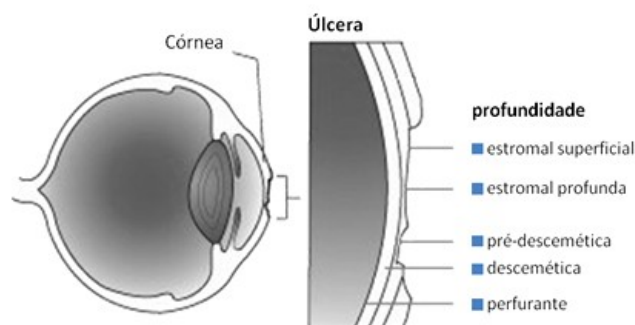
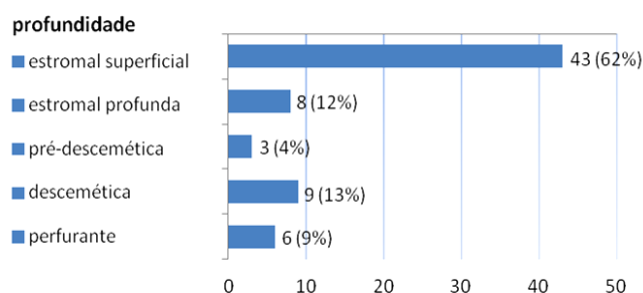


Gráfico 4: Frequências absolutas e relativas do tipo de úlcera, de acordo com a profundidade da lesão ilustrada na figura 28 (n=69).



3.2.2. Etiologia

Em cerca de um terço dos casos analisados, não foi possível determinar a origem das lesões, permanecendo desconhecida a etiologia da ulceração corneana (31,9%). Em 26,1% dos casos, com base em elevados níveis de suspeição, a origem da ulceração foi identificada como presumivelmente secundária. O diagnóstico etiológico de ulceração de origem secundária verificou-se em 21,7% dos casos e o de origem primária nos restantes 20,3% (Tabela 2).

Tabela 2: Frequências absolutas e percentagens da etiologia da ulceração corneana registada na amostra (n=69).

Etiologia	Frequência	Percentagem
Desconhecida	22	31,9
Primária	14	20,3
Secundária	15	21,7
Presumivelmente secundária	18	26,1
Total	69	100,0

Na subamostra dos 15 casos que apresentaram etiologia secundária, verificou-se que mais de metade deles se deveu a traumatismo (53,3%). As causas secundárias menos frequentemente registadas foram a degenerescência endotelial (20,0%) e, com o mesmo número de observações, a degenerescência cristalina e a QCS neurogénica (13,3%), como mostra a Tabela 3.

Tabela 3: Frequências absolutas e percentagens da etiologia secundária da ulceração corneana registada na amostra (n=15).

Secundária a...	Frequência	Percentagem
Traumatismo	8	53,3
Degenerescência endotelial	3	20,0
Degenerescência cristalina	2	13,3
QCS neurogénica	2	13,3
Total	15	100,0

Na subamostra dos 18 casos que apresentaram etiologia presumivelmente secundária, verificou-se que a esmagadora maioria deles se deveu a traumatismo (83,3%). Registaram-se, ainda, o auto-traumatismo (11,1%) e a QCS (5,6%) como causas secundárias menos frequentes (Tabela 4).

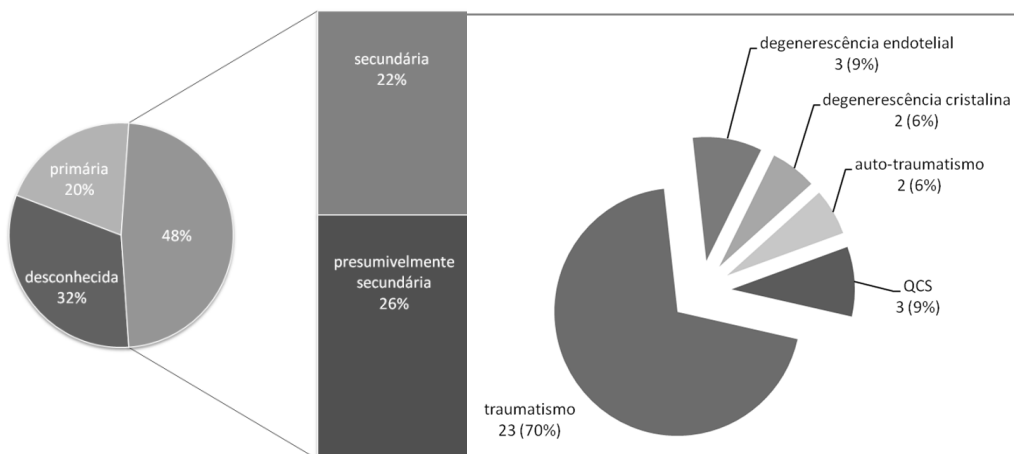
Tabela 4: Frequências absolutas e percentagens da etiologia presumivelmente secundária da ulceração corneana registada na amostra (n=18).

Presumivelmente secundária a...	Frequência	Percentagem
Traumatismo	15	83,3
Auto-traumatismo	2	11,1
QCS	1	5,6
Total	18	100,0

Agrupados os elementos que apresentaram etiologia secundária e presumivelmente secundária numa subamostra de 33 casos (Gráfico 5),

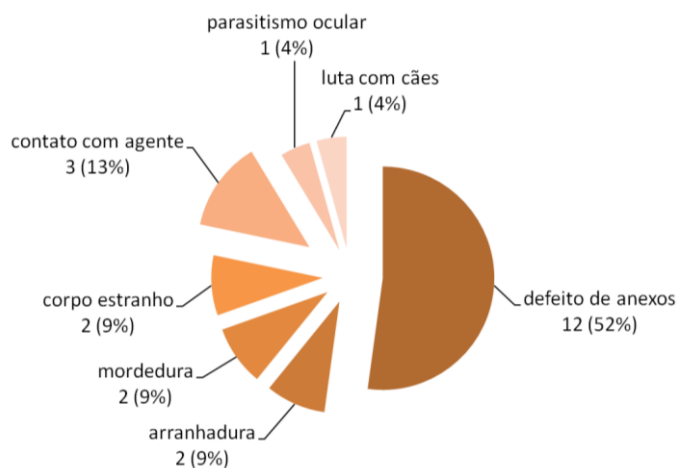
verificou-se que a etiologia traumática continuou representada na maioria deles (69,7%). Dentro das causas menos frequentes, registaram-se a degenerescência endotelial e a QCS com o mesmo número de observações (9,1%) e a degenerescência cristalina e o auto-traumatismo, também ambos com o mesmo número de casos (6,1%).

Gráfico 5: Frequências absolutas e relativas resultantes do agrupamento das etiologias secundária e presumivelmente secundária (n=33).



Quando analisados apenas os 23 casos de ulceração corneana de etiologia traumática, verificou-se que mais de metade se devia a defeitos de anexos (52,2%). De seguida, a segunda causa mais frequentemente observada foi o contato com agente (químico num dos casos, desconhecido nos restantes dois) (13,0%). O corpo estranho, a mordedura e a arranhadura ocorreram com igual frequência, em 9% dos casos, bem como a ulceração por luta com cães e por parasitismo ocular, cada um representado por um caso (4%) (Gráfico 6).

Gráfico 6: Frequências absolutas e relativas da etiologia traumática da ulceração corneana registada na amostra (n=23).



3.3. Análise inferencial da etiologia e do tipo de úlcera

3.3.1. Relação entre a etiologia e a raça

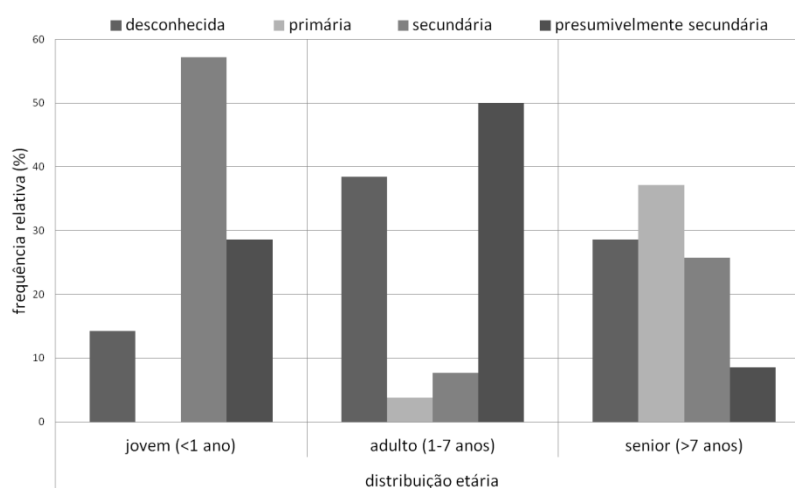
Na população avaliada, a maioria das raças apresentou poucas observações de cada etiologia (Anexo 1), o que dificultou a análise inferencial e fez com que as diferenças observadas entre os grupos não fossem estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=68,864$; $p=0,099$).

3.3.2. Relação entre a etiologia e a distribuição etária

Na análise, foi retirada da distribuição etária a categoria desconhecida por ter apenas uma observação.

Na amostragem, a percentagem de casos de etiologia desconhecida foi superior na idade adulta e inferior na idade jovem; a percentagem de casos de etiologia primária aumentou com o aumento da idade; a percentagem de casos de etiologia secundária foi superior nos pacientes jovens e inferior nos adultos; a percentagem de casos de etiologia presumivelmente secundária foi superior nos pacientes adultos e inferior nos pacientes seniores (Gráfico 7); sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=25,822$; $p<0,001$).

Gráfico 7: Distribuição da frequência relativa da etiologia por grupo etário.



3.3.3. Relação entre a etiologia e o género

Na análise, foi retirada do género a categoria desconhecida por ter apenas duas observações.

Na população estudada, a percentagem de casos com etiologia desconhecida, secundária e presumivelmente secundária foi superior em pacientes do género masculino e a percentagem de casos de etiologia primária foi superior em pacientes do género feminino (Tabela 5). Contudo, as diferenças observadas não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(3)}=2,482$; $p=0,479$).

Tabela 5: Distribuição da etiologia por género.

Género		Etiologia			
		Desconhecida	Primária	Secundária	Presumivelmente secundária
Masculino	N	13	5	8	10
	% no género	36,1%	13,9%	22,2%	27,8%
Feminino	N	8	9	6	8
	% no género	25,8%	29,0%	19,4%	25,8%

3.3.4. Relação entre a etiologia e o tipo de úlcera

Na população estudada, os casos de etiologia desconhecida ocorreram numa percentagem superior associados a ulceração do tipo pré-descemética e estromal profunda e numa percentagem inferior no tipo estromal superficial; os de etiologia primária ocorreram numa percentagem superior associados a lesões estromais superficiais, não se verificando lesões estromais profundas, pré-desceméticas e perfurantes com esta origem; os de etiologia secundária ocorreram numa percentagem superior associados a ulceração descemética e numa percentagem inferior associados a lesão pré-descemética; os de etiologia presumivelmente secundária ocorreram numa percentagem superior associados a ulceração perfurante e numa percentagem inferior a lesão descemética (Tabela 6). Contudo, as diferenças observadas não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=13,319$; $p=0,241$).

Tabela 6: Distribuição da etiologia por tipo de úlcera.

Tipo de úlcera		Etiologia			
		Desconhecida	Primária	Secundária	Presumivelmente secundária
Estromal superficial	N	10	13	9	11
	% no tipo	23,3%	30,2%	20,9%	25,6%
Estromal profunda	N	5	0	1	2
	% no tipo	62,5%	0%	12,5%	25,0%
Pré-descemética	N	2	0	0	1
	% no tipo	66,7%	0%	0%	33,3%
Descemética	N	3	1	4	1
	% no tipo	33,3%	11,1%	44,4%	11,1%
Perfurante	N	2	0	1	3
	% no tipo	33,3%	0%	16,7%	50,0%

3.3.5. Relação entre o tipo de úlcera e a raça

Na população avaliada, a maioria das raças apresentou poucas observações de cada tipo de úlcera (Anexo 2), o que dificultou a análise inferencial e fez com que as diferenças observadas entre os grupos não fossem estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=102,933$; $p=0,322$).

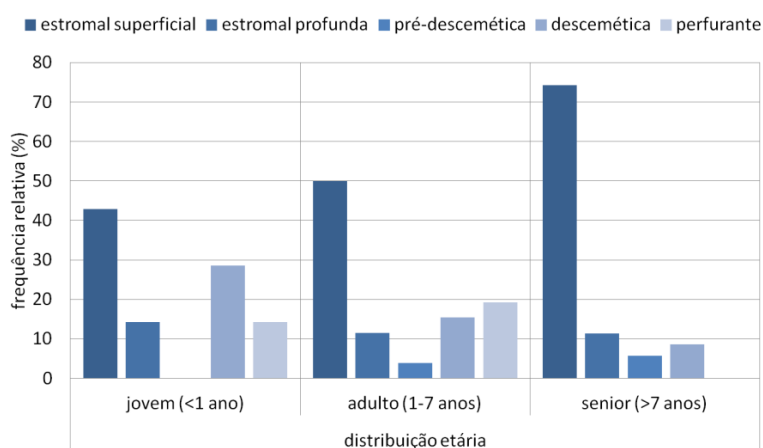
3.3.6. Relação entre o tipo de úlcera e a distribuição etária

Na análise, foi retirada da distribuição etária a categoria desconhecida por ter apenas uma observação.

Relacionando as duas variáveis em estudo, verificou-se que o tipo de ulceração corneana mais prevalente nas três classes etárias foi o estromal superficial, como evidencia o gráfico 8.

Na amostragem, a percentagem de casos de ulceração estromal superficial e pré-descemética aumentou com o aumento da idade; a percentagem de casos de ulceração estromal profunda foi superior nos pacientes jovens; a percentagem de casos de ulceração descemética diminuiu com o aumento da idade; a percentagem de casos de lesões perfurantes foi superior em pacientes adultos e inferior em pacientes seniores (Gráfico 8); no entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=11,929$; $p=0,087$).

Gráfico 8: Distribuição da frequência relativa do tipo de úlcera por grupo etário.



3.3.7. Relação entre o tipo de úlcera e o gênero

Na análise, foi retirada do gênero a categoria desconhecida por ter apenas duas observações.

Relacionando as duas variáveis em estudo, verificou-se que o tipo de ulceração corneana mais prevalente nos dois gêneros foi o estromal superficial, como destaca o sombreado na tabela 7.

Na população, a percentagem de casos de ulceração estromal profunda e perfurante foi superior em pacientes do gênero masculino; a percentagem de casos de ulceração estromal superficial, pré-descemética e descemética foi superior em pacientes do gênero feminino (Tabela 7); contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=4,976$; $p=0,300$).

Tabela 7: Distribuição do tipo de úlcera por gênero.

Gênero		Tipo de úlcera				
		Estromal superficial	Estromal profunda	Pré-descemética	Descemética	Perfurante
Masculino	N	22	6	0	4	4
	% no gênero	61,1%	16,7%	0%	11,1%	11,1%
Feminino	N	20	2	3	4	2
	% no gênero	64,5%	6,5%	9,7%	12,9%	6,5%

3.4. Análise inferencial da etiologia secundária ou presumivelmente secundária

3.4.1. Relação entre a etiologia secundária ou presumivelmente secundária e a raça

A maioria das raças apresentou poucas observações de cada etiologia secundária ou presumivelmente secundária (Anexo 3), o que dificultou a análise inferencial e fez com que as diferenças observadas entre os grupos não fossem estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=81,057$; $p=0,438$).

3.4.2. Relação entre a etiologia secundária ou presumivelmente secundária e a distribuição etária

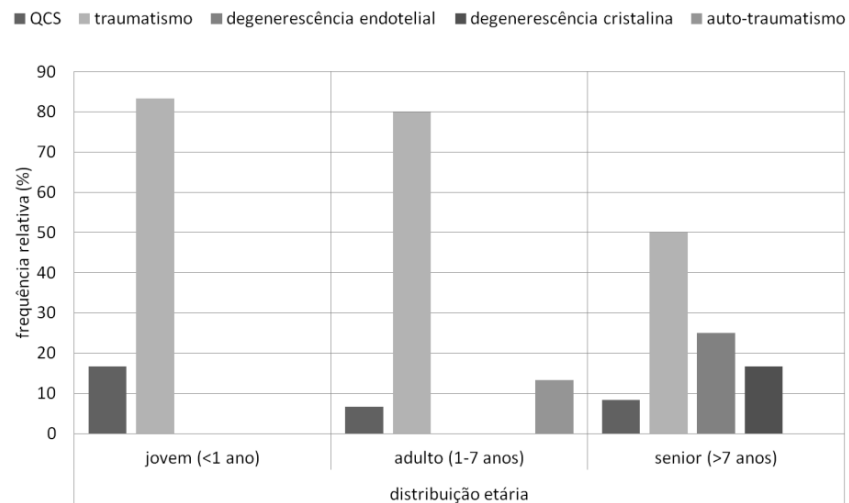
Na análise, foi retirada da distribuição etária a categoria desconhecida por ter apenas uma observação.

Relacionando as duas variáveis em estudo, verificou-se que a etiologia de ulceração corneana mais prevalente nas três classes etárias foi a secundária ou presumivelmente secundária a traumatismo, como evidencia o gráfico 9.

Na amostragem, a percentagem de casos de ulceração secundários ou presumivelmente secundários a QCS foi inferior na idade adulta; a percentagem de casos de ulceração secundários ou presumivelmente secundários a

traumatismo diminuiu com o aumento da idade; casos de ulceração secundários ou presumivelmente secundários a degenerescência endotelial e cristalina verificaram-se apenas em pacientes seniores; casos de ulceração secundários ou presumivelmente secundários a auto-traumatismo verificaram-se apenas em pacientes adultos (Gráfico 9); contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=9,960$; $p=0,113$).

Gráfico 9: Distribuição da frequência relativa da etiologia secundária ou presumivelmente secundária por grupo etário.



3.4.3. Relação entre a etiologia secundária ou presumivelmente secundária e o género

Na análise, foi retirada do género a categoria desconhecida por ter apenas duas observações.

Relacionando as duas variáveis em estudo, verificou-se que a etiologia de ulceração corneana mais prevalente nos dois géneros foi a secundária ou presumivelmente secundária a traumatismo, como destaca o sombreado na tabela 8.

Na amostragem, a percentagem de casos de ulceração secundários ou presumivelmente secundários a QCS, a traumatismo e a degenerescência endotelial foi superior em pacientes do género masculino; a percentagem de casos de ulceração secundários ou presumivelmente secundários a degenerescência cristalina e a auto-traumatismo foi superior em pacientes do género feminino (Tabela 8); contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=2,975$; $p=0,698$).

Tabela 8: Distribuição da etiologia secundária ou presumivelmente secundária por gênero.

Gênero		Etiologia secundária ou presumivelmente secundária a...				
		QCS	Traumatismo	Degenerescência endotelial	Degenerescência cristalina	Auto-traumatismo
Masculino	N	2	13	2	0	1
	% no gênero	11,1%	72,2%	11,1%	0%	5,6%
Feminino	N	1	9	1	2	1
	% no gênero	7,1%	64,3%	7,1%	14,3%	7,1%

3.4.4. Relação entre a etiologia secundária ou presumivelmente secundária e o tipo de úlcera

Na população avaliada, os casos de etiologia secundária ou presumivelmente secundária a QCS ocorreram numa percentagem superior associados a ulceração do tipo pré-descemética, não se verificando lesões desceméticas nem perfurantes com esta origem; os de etiologia secundária ou presumivelmente secundária a traumatismo ocorreram numa percentagem superior associados a ulceração do tipo perfurante, não se verificando lesões pré-desceméticas com esta origem; os casos de etiologia secundária ou presumivelmente secundária a degenerescência endotelial e a auto-traumatismo ocorreram apenas associados a ulceração do tipo estromal superficial; os de etiologia secundária ou presumivelmente secundária a degenerescência cristalina ocorreram apenas associados a ulceração do tipo descemética (Tabela 9); contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=20,108$; $p=0,155$).

Tabela 9: Distribuição da etiologia secundária ou presumivelmente secundária por tipo de úlcera.

Tipo de úlcera		Etiologia secundária ou presumivelmente secundária a...				
		QCS	Traumatismo	Degenerescência endotelial	Degenerescência cristalina	Auto-traumatismo
Estromal superficial	N	1	14	3	0	2
	% no tipo	5,0%	70,0%	15,0%	0%	10,0%
Estromal profunda	N	1	2	0	0	0
	% no tipo	33,3%	66,7%	0%	0%	0%
Pré-descemética	N	1	0	0	0	0
	% no tipo	100,0%	0%	0%	0%	0%
Descemética	N	0	3	0	2	0
	% no tipo	0%	60,0%	0%	40,0%	0%
Perfurante	N	0	4	0	0	0
	% no tipo	0%	100,0%	0%	0%	0%

3.5. Análise inferencial da etiologia traumática

3.5.1. Relação entre a etiologia traumática e a raça

Na tabela 10, registam-se as percentagens de cada etiologia traumática para as várias raças avaliadas. Embora a maioria delas apresentasse poucas

observações, as diferenças observadas foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=107,538$; $p=0,046$).

Tabela 10: Distribuição da etiologia traumática por raça.

Raça		Etiologia traumática por...						
		Defeito de anexos	Arranhadura	Mordedura	Corpo estranho	Contato com agente	Parasitismo ocular	Luta com cães
Boxer	N	0	0	0	0	0	1	0
	% na raça	0%	0%	0%	0%	0%	100,0%	0%
Bulldog Inglês	N	4	0	0	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Caniche	N	1	0	0	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Chihuahua	N	0	0	1	0	0	0	0
	% na raça	0%	0%	100,0%	0%	0%	0%	0%
Cocker Spaniel	N	1	1	0	0	0	0	0
	% na raça	50,0%	50,0%	0%	0%	0%	0%	0%
Indeterminada	N	1	0	0	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Jack Russel Terrier	N	0	0	0	0	1	0	0
	% na raça	0%	0%	0%	0%	100,0%	0%	0%
Labrador	N	0	0	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%	0%	0%	0%
Papillon	N	0	1	0	0	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%
Pequinois	N	1	0	1	0	0	0	1
	% na raça	33,3%	0%	33,3%	0%	0%	0%	33,3%
Pug	N	1	0	0	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Shih Tzu	N	3	0	0	0	1	0	0
	% na raça	75,0%	0%	0%	0%	25,0%	0%	0%
Vizsla	N	0	0	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%	0%	0%	0%
West Highland White Terrier	N	0	0	0	0	1	0	0
	% na raça	0%	0%	0%	0%	100,0%	0%	0%

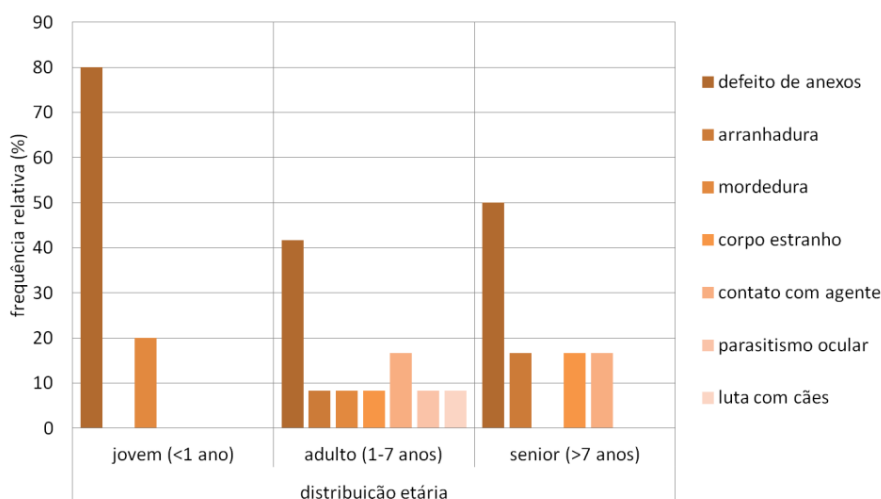
3.5.2. Relação entre a etiologia traumática e a distribuição etária

Na análise, foi retirada da distribuição etária a categoria desconhecida por ter apenas uma observação.

Relacionando as duas variáveis em estudo, verificou-se que a etiologia de ulceração corneana mais prevalente nas três classes etárias foi a traumática por defeito de anexos, como evidencia o gráfico 10.

Na população estudada, a percentagem de casos de ulceração traumática por defeito de anexos foi superior na idade jovem; a percentagem de casos de ulceração traumática por arranhadura e por corpo estranho aumentou com a idade; a percentagem de casos de ulceração traumática por mordedura diminuiu com o aumento da idade; a percentagem de casos de ulceração traumática por contato com agente foi inferior na idade jovem; casos de ulceração traumática por parasitismo ocular e por luta com cães ocorreram apenas em idade adulta (Gráfico 10); contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=7,702$; $p=0,586$).

Gráfico 10: Distribuição da frequência relativa da etiologia traumática por grupo etário.



3.5.3. Relação entre a etiologia traumática e o género

Na análise, foi retirada do género a categoria desconhecida por ter apenas duas observações.

Relacionando as duas variáveis em estudo, verificou-se que a etiologia traumática de ulceração corneana mais prevalente nos dois géneros foi a devida a defeito de anexos, como destaca o sombreado na tabela 11.

Na população avaliada, a percentagem de casos de ulceração traumática por mordedura, contato com agente e parasitismo ocular foi superior em pacientes do género masculino; a percentagem de casos de ulceração traumática por defeito de anexos, arranhadura, corpo estranho e luta com cães foi superior em pacientes do género feminino (Tabela 11); contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de Fisher ($Fisher=3,529$; $p=0,978$).

Tabela 11: Distribuição da etiologia traumática por género.

Género		Etiologia traumática por...						
		Defeito de anexos	Arranhadura	Mordedura	Corpo estranho	Contato com agente	Parasitismo ocular	Luta com cães
Masculino	N	7	1	1	1	2	1	0
	% no género	53,8%	7,7%	7,7%	7,7%	15,4%	7,7%	0%
Feminino	N	5	1	0	1	1	0	1
	% no género	55,6%	11,1%	0%	11,1%	11,1%	0%	11,1%

3.5.4. Relação entre a etiologia traumática e o tipo de úlcera

Na população estudada, os casos de etiologia traumática por defeito de anexos ocorreram numa percentagem superior associados a ulceração do tipo perfurante, não se verificando lesões desceméticas com esta origem; os de

etiologia traumática por arranhadura ocorreram numa percentagem superior associados a ulceração do tipo perfurante, não se verificando lesões estromais profundas nem desceméticas com esta origem; os de etiologia traumática por mordedura e por parasitismo ocular ocorreram apenas associados a ulceração do tipo descemética; os de etiologia traumática por corpo estranho e por luta com cães ocorreram apenas associados a ulceração do tipo estromal superficial; os de etiologia traumática por contato com agente ocorreram numa percentagem superior associados a ulceração do tipo estromal profunda, não se verificando lesões desceméticas nem perfurantes com esta origem (Tabela 12); contudo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste exato de *Fisher* ($Fisher=22,425$; $p=0,102$).

Tabela 12: Distribuição da etiologia traumática por tipo de úlcera.

Tipo de úlcera		Etiologia traumática por...						
		Defeito de anexos	Arranhadura	Mordedura	Corpo estranho	Contato com agente	Parasitismo ocular	Luta com cães
Estromal superficial	N	8	1	0	2	2	0	1
	% no tipo	57,1%	7,1%	0%	14,3%	14,3%	0%	7,1%
Estromal profunda	N	1	0	0	0	1	0	0
	% no tipo	50,0%	0%	0%	0%	50,0%	0%	0%
Descemética	N	0	0	2	0	0	1	0
	% no tipo	0%	0%	66,7%	0%	0%	33,3%	0%
Perfurante	N	3	1	0	0	0	0	0
	% no tipo	75,0%	25,0%	0%	0%	0%	0%	0%

4. Discussão dos resultados

4.1. Caracterização da população em estudo

A população dos casos clínicos analisados neste estudo proveio maioritariamente de consultas internas (59%), com origem numa população de pacientes seguidos habitualmente no HVR. Contudo, a grande representatividade de consultas de referência (41%) sugere-nos, por um lado, que a ulceração corneana possa ainda ser uma entidade clínica subdiagnosticada e/ou de difícil resolução na prática clínica generalista e, por outro lado, que a referenciação para a especialidade de oftalmologia possa estar em crescimento na prática médico-veterinária atual. Na realidade, é ainda bastante frequente que este encaminhamento seja evitado e só ocorra após várias tentativas terapêuticas mal sucedidas e/ou agravamento dos sinais clínicos oculares.

Relativamente às raças mais afetadas, e apesar da grande variedade registada (24 raças em 69 casos), as mais frequentes foram três raças braquicefálicas (*Bulldog* inglês, *Shih Tzu* e *Bulldog* francês), o que vai ao encontro do que foi descrito por

vários autores nos últimos anos e demonstrado, mais recentemente e pela primeira vez, num amplo estudo sobre doença ulcerativa da córnea. Este estudo incluiu casos de 110 clínicas de primeira opinião, recolhidos durante um ano, e concluiu inequivocamente que as raças braquicefálicas têm uma forte predisposição para patologia ulcerativa da córnea. O elevado número de casos reunidos possibilitou ainda recolher evidências de que as raças braquicefálicas têm 11 vezes mais probabilidade de ter ulceração corneana do que as raças indefinidas (O'Neill, Lee, Brodbelt, Church & Sanchez, 2017). No presente estudo, o facto da raça indeterminada ter tido o maior número de observações (9/69) poderá, eventualmente, ser reflexo da elevada proporção de cães sem raça definida existente na população canina do HVR.

A idade média da população em estudo foi de $6,61 \pm 4,52$ anos, com a maioria dos casos de ulceração corneana a ocorrer na faixa etária acima dos 7 anos de idade (51%), o que está em concordância com grande parte da bibliografia. Há, contudo, algumas ressalvas a registar, uma vez que os estudos mais antigos se focaram essencialmente no tipo de ulceração indolente, enquanto que os mais recentes contemplaram já todos os casos de doença ulcerativa, sem categorização com base em subgrupos etiológicos. Cronologicamente: Wilkie e Whittaker (1997) relataram que os cães mais velhos pareciam predispostos a ulceração superficial indolente, embora qualquer idade pudesse ser afetada; Moore (2003) veio reportar a alta incidência de úlceras indolentes em cães de meia-idade, com uma média de 8,2 anos; dois estudos posteriores (Kim, Won & Jeong, 2009 e Ramani, Ahirwar, Shafiuzama & Nagarajan, 2012) registaram elevadas incidências de ulceração na faixa etária mais jovem, abaixo dos 3 anos; O'Neill et al. (2017), por sua vez, concluíram que os cães com idades entre os 6 e os 8,9 anos têm 2,24 vezes mais probabilidade de sofrer de ulceração corneana do que os de idade inferior a 3 anos.

Relativamente ao género, verificou-se uma ligeira sobre representação dos machos (52%) no presente estudo. Tal como nos restantes estudos que também o registaram (Moore, 2003; Ramani et al., 2012; O'Neill et al., 2017), esta ter-se-á devido ao acaso, já que a bibliografia não descreve nenhuma predisposição de género para a doença ulcerativa, tendo mesmo Wilkie e Whittaker (1997) afirmado que cães de qualquer género podem ser afetados por úlcera de córnea.

4.2. Caraterização da ulceração corneana

Segundo Wilkie e Whittaker (1997), a maioria das úlceras corneanas são superficiais. Efetivamente, o presente estudo obteve resultados concordantes, tendo registado uma esmagadora maioria de lesões do tipo estromal superficial (43/69, 62%), distribuindo-se a restante percentagem de casos (38%) pelos diferentes tipos

de ulceração profunda: estromal profunda (12%), pré-descemética (4%), descemética (13%) e perfurante (9%). Embora Kim et al. (2009) tenham registado uma maior representatividade de lesões profundas (em 56% dos animais), importa assinalar que a amostra considerada foi de apenas 32 casos, menos de metade da do presente estudo, continuando a faltar até ao momento estudos populacionais com um maior número de casos.

Quanto à etiologia da doença ulcerativa da córnea, a bibliografia descreve várias causas subjacentes e predisposições, que podem ou não ser formalmente identificadas durante o estudo clínico (O'Neill et al., 2017). De facto, no presente estudo, em cerca de um terço dos casos (32%) não foi possível identificar a origem das lesões corneanas. Em 26% dos casos, por sua vez, foi já possível presumir uma origem secundária, com base em elevados níveis de suspeição clínica para o diagnóstico etiológico das lesões e com a identificação das possíveis causas subjacentes. Apenas em 42% dos casos foi possível determinar com precisão as relações causais e a origem primária (20%) e secundária (22%) das lesões, confirmando-se assim que a ulceração corneana é ainda uma entidade clínica de difícil diagnóstico etiológico.

Sendo a etiologia da ulceração corneana um fator de interesse primordial para o presente estudo e estando documentadas muito mais causas secundárias do que primárias, a análise foi aprofundada nesse sentido. Assim, para a subamostra de casos registados com uma etiologia secundária, verificou-se que em mais de metade deles (53%), as lesões ulcerativas tiveram origem em situações de traumatismo. Pela sua representatividade neste estudo, optou-se também por analisar a subamostra de casos registados com uma etiologia presumivelmente secundária, onde a esmagadora maioria deles (83%) se deveu, igualmente, a situações de traumatismo. Agrupando as duas etiologias, obteve-se uma percentagem global de ulceração corneana secundária a traumatismo de 70% (23/33), o que é completamente discordante com o estudo de Kim et al. (2009), onde o traumatismo foi a causa menos frequente (8%) nos 32 casos de queratite ulcerativa analisados; a mais frequente, por sua vez, foi a QCS (31%), representada por apenas 9% dos casos do presente estudo. Importa salientar, contudo, que como Kim et al. (2009) também referiram, achados anteriores mostraram que o trauma e a distiquíase são de primordial importância enquanto causas comuns de queratite ulcerativa, o que se aproxima dos resultados obtidos no presente estudo, que aliás incluiu os defeitos de anexos encontrados (como a distiquíase) nas causas secundárias do tipo traumático. Precisamente porque o traumatismo corneano pode resultar de múltiplos mecanismos endógenos e exógenos, já descritos em 2.1.1., mostrou-se interessante aprofundar a análise no sentido desta subdivisão. Assim, na subamostra de 23 casos

de ulceração corneana secundária a traumatismo, os defeitos de anexos foram a causa mais frequente (52%), registando-se casos de distiquíase, cílio ectópico, entrópion e triquíase. Menos frequentes neste estudo foram os eventos traumáticos com origem externa ao olho e seus anexos, tais como o contato com agente (químico e outros, desconhecidos), a mordedura, a arranhadura, o atrito por corpo estranho (chumbo e pragana) e a irritação por parasita ocular (*Thelazia* spp.). Importa destacar e valorizar este achado, uma vez que, apesar de referida mundialmente na bibliografia como uma causa possível de ulceração corneana, em Portugal o parasitismo ocular, e concretamente esta parasitose, continua a não ser incluído na lista de diagnósticos diferenciais em cães com manifestações oculares. Uma publicação recente (Vieira, Rodrigues, Costa, Diz-Lopes, Machado, Coutinho, Tuna, Latrofa, Cardoso & Otranto, 2012) sugeriu isso mesmo ao reportar e descrever pela primeira vez a telaziose ocular canina por *Thelazia callipaeda* em Portugal, mais precisamente na zona norte do país, em concelhos contíguos e situados na fronteira luso-espanhola. Desde então, um número crescente de casos clínicos tem sido reportado, podendo já considerar-se a zona do nordeste transmontano como endémica para a telaziose canina (Diz-Lopes, Rodrigues & Cardoso, 2015). Além de se ter tornado uma doença emergente, há também evidências de que a mesma está atualmente a disseminar-se para o sul do país (Maia, Catarino, Almeida, Ramos, Campino & Cardoso, 2016). No presente estudo, realizado em Lisboa, o cão parasitado tratava-se de um exemplar de raça Boxer, macho inteiro, de 4 anos e meio de idade, sujeito a transplante lamelar de córnea para resolução de úlcera descemética no olho direito. Durante a cirurgia, foram-lhe retirados cinco parasitas do olho afetado e oito do olho contralateral, que não apresentava ainda quaisquer sinais de ulceração.

4.3. Análise inferencial da etiologia e do tipo de úlcera

Quando estudada a relação da etiologia da ulceração corneana com as restantes variáveis (raça, distribuição etária, género e tipo de úlcera), apenas se identificou uma associação estatística significativa, com a distribuição etária dos pacientes. Já para o tipo de úlcera corneana, não foi possível encontrar uma relação estatística com nenhuma das variáveis descritas.

Sobre a ulceração de etiologia primária, representada essencialmente por defeitos epiteliais corneais crónicos espontâneos (DECCE), identificou-se uma forte associação com a faixa etária do paciente (*Fisher*=25,822; $p<0,001$). Foi possível concluir que a prevalência da mesma aumenta com o aumento da idade, sendo predominante na faixa etária sénior, a partir dos 7 anos de idade, e inexistente em cães com idade inferior a um ano. Relativamente à etiologia secundária de ulceração

corneana, representada maioritariamente por eventos traumáticos, concluiu-se que a sua prevalência é marcadamente superior na faixa etária jovem, em cães com menos de um ano de idade, o que está de acordo com o esperado. Este é um período de vida de grande atividade, energia, inexperiência e descoberta, estando reunidas as condições para que os animais jovens se lesionem mais por esta via do que os animais adultos. Capaldo e Busse (2014) destacam também, a propósito do risco aumentado de arranhadura de gato em cachorros, que, a par da abordagem destemida, geralmente os cães jovens não apresentam ainda uma resposta de ameaça plenamente desenvolvida, o que requer aprendizagem e pode demorar até três meses. Já na etapa de vida adulta, intermédia, a prevalência de lesões corneanas secundárias a traumatismo foi bem menor, tendo voltado a aumentar em idade sénior, onde o envelhecimento cerebral se intensifica e contribui para uma menor destreza física e cognitiva, podendo assim justificar a maior suscetibilidade destes animais para lesões com esta origem. Seria interessante, num próximo estudo, numa vertente experimental, acompanhar o mesmo animal num período mais alargado de tempo, avaliando com mais rigor o real risco de ulceração corneana que cada etapa da sua vida acarreta, eliminando-se assim a variabilidade individual inerente ao presente estudo. De salientar, que esta divisão em etapas de vida canina é arbitrária, estando dependente não só da idade do cão, mas também de características da raça em questão e do contexto e propósito prático para a qual está a ser definida, como indicam as diretrizes da Associação Americana de Hospitais para Animais (AAHA) (Bartges, Boynton, Vogt, Krauter, Lambrecht, Svec & Thompson, 2012).

Quanto à predisposição rácica, não houve evidências significativas de que determinada raça canina fosse mais predisposta a determinada etiologia de ulceração corneana ($Fisher=68,864$; $p=0,099$), contrariamente ao esperado e verificado por diversos autores, talvez pela reduzida dimensão da amostra face à multiplicidade de raças incluídas neste estudo (24 raças em 69 casos clínicos).

Também não foi possível relacionar estatisticamente a etiologia da ulceração corneana nem com o género do paciente ($\chi^2_{(3)}=2,482$; $p=0,479$), nem com o tipo de úlcera que apresentava ($Fisher=13,319$; $p=0,241$). Para estas variáveis, seriam importantes estudos adicionais.

4.4. Análise inferencial da etiologia secundária ou presumivelmente secundária

Para a etiologia secundária ou presumivelmente secundária da ulceração corneana, não foi possível encontrar uma relação estatística com nenhuma das variáveis estudadas (raça, distribuição etária, género e tipo de úlcera).

4.5. Análise inferencial da etiologia traumática

Quando estudada a relação da etiologia traumática da ulceração corneana com as restantes variáveis (raça, distribuição etária, género e tipo de úlcera), apenas se identificou uma associação estatística significativa, com a raça dos pacientes ($Fisher=107,538$; $p=0,046$). Representada essencialmente por defeitos de anexos, foi possível concluir que a etiologia traumática com esta origem é mais prevalente nas raças braquicefálicas *Bulldog* inglês, *Pequinois*, *Pug* e *Shih Tzu*, além das raças Caniche, *Cocker Spaniel* e Indeterminada. Esta relação está de acordo com o esperado e já demonstrado no estudo recente de O'Neill et al. (2017). De facto, e como também é referido no mesmo, são comuns aos cães de focinho curto (braquicéfalos) características perioculares que promovem uma maior exposição da córnea, tais como a macrofenda palpebral. Ramani et al. (2012) haviam já atribuído a natureza braquicefálica – protrusão do globo ocular, projeção dos pelos da prega facial e sensibilidade corneana relativamente baixa – à maior incidência de ulceração corneana encontrada na raça *Pug*. O'Neill et al. (2017) fazem notar, contudo, que a braquicefalia, não sendo um atributo conformacional fixo, pode não descrever todos os indivíduos pertencentes às raças tradicionalmente consideradas do tipo braquicefálico, influenciando os resultados obtidos. À semelhança deste, também o presente estudo apresenta como limitação o facto de os dados não terem sido registados primariamente para efeitos de pesquisa, tendo sido excluídos casos clínicos por falta de outros elementos que não a raça do paciente, condicionando assim a interpretação da influência da mesma sobre a etiologia da ulceração.

5. Considerações finais

De forma geral, e sendo poucos os dados referentes à realidade nacional, o presente estudo vem contribuir para a caracterização das úlceras de córnea em cães, cumprindo o seu principal objetivo. Considera-se, contudo, que o mesmo sairia beneficiado se o número de amostras fosse superior, possibilitando assim uma análise estatística mais representativa. Tal não foi possível também por se tratar dum estudo retrospectivo, cuja maior condicionante é a indisponibilidade de informações pertinentes aquando da recolha de dados existentes, já que os mesmos não foram registados com a finalidade de servirem um trabalho de investigação. Apesar das limitações inerentes, os resultados obtidos no presente estudo apoiam as conclusões publicadas mais recentemente e estão de acordo com os conhecimentos atuais sobre a temática da ulceração corneana canina.

Este trabalho torna evidente que a etiologia da ulceração corneana em cães assenta em múltiplas e frequentes causas. Comprova ainda que existem efetivas predisposições, nomeadamente, etárias e raciais. Fica assim demonstrado que lesões corneanas de

etiologia primária são mais prevalentes na faixa etária sénior, dos 7 anos em diante, enquanto que as de etiologia secundária são-no na camada mais jovem, em cães com idade inferior a um ano. Acerca especificamente da ulceração de origem traumática, fica demonstrado que as raças braquicefálicas *Bulldog* inglês, *Pequinois*, *Pug* e *Shih Tzu* são das mais predispostas.

As conclusões obtidas no presente estudo evidenciam a necessidade de avaliação oftalmológica precoce e periódica nas raças predispostas a patologia ulcerativa, bem como nos indivíduos em idade de risco – no primeiro ano de vida e dos 7 anos em diante, trabalhando-se assim a prevenção daquela que é uma das doenças oculares mais comuns e potencialmente ameaçadora da visão canina, mas que, felizmente, também está associada a prognósticos bastante favoráveis.

BIBLIOGRAFIA

- Bartges, J., Boynton, B., Vogt, A.H., Krauter, E., Lambrecht, K., Svec, R. & Thompson, S. (2012). AAHA Canine Life Stage Guidelines*. Acedido em Set. 10, 2018, disponível em: https://www.aaha.org/public_documents/professional/guidelines/canine_life_stage_guidelines.pdf
- Capaldo, F. & Busse, C. (2014). Cat scratch injuries to eyes - Vet Times. Acedido em Mar. 4, 2019, disponível em: <https://www.vettimes.co.uk/article/cat-scratch-injuries-to-eyes/?format=pdf>
- Constantinescu, G.M. (2005). A cabeça. In G.M. Constantinescu, *Anatomia clínica de pequenos animais*. (pp. 111-112, 115-118). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A..
- Cook, C.S., Peiffer Jr, R.L. & Landis, M.L. (2009). Clinical basic science. In R.L. Peiffer Jr & S.M. Petersen-Jones, *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach*. (4th ed.). (pp. 5, 8-9). London: Saunders Elsevier.
- Crispin, S. (2002). The cornea. In S. Petersen-Jones & S. Crispin, *BSAVA manual of small animal ophthalmology*. (2nd ed.). (pp. 137, 140-144, 147, 150). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Crispin, S. (2002). The lacrimal system. In S. Petersen-Jones & S. Crispin, *BSAVA manual of small animal ophthalmology*. (2nd ed.). (pp. 107). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Diesem, C. (2006). Generalidades sobre órgãos sensoriais e integumento comum: o órgão da visão. In R. Getty, *Sisson/Grossman anatomia dos animais domésticos – Volume 1*. (5^a edição). (pp. 212-213). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A..
- Diesem, C. (2006). Órgãos dos sentidos do carnívoro e tegumento comum: órgão da visão. In R. Getty, *Sisson/Grossman anatomia dos animais domésticos – Volume 2*. (5^a edição). (pp. 1641-1642). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A..
- Diz-Lopes, D., Rodrigues, F.T. & Cardoso, L. (2015). Telaziose Canina e Felina: Doença endêmica no Nordeste Transmontano. Acedido em Dez. 26, 2018, disponível em: <http://vetsantiago.com/images/djmediatools/20-posteres/thelaziose - 2015.jpg>
- English, R. & Gilger, B.C. (2013). Ocular immunology. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 280-282). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Featherstone, H.J. & Heinrich, C.L. (2013). Ophthalmic examination and diagnostics, Part 1: The eye examination and diagnostic procedures. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 542-544, 574). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Freeman, R.D. (1972). Oxygen consumption by the component layers of the cornea. *The Journal of Physiology*, 225(1), 16.

- Grahn, B.H. & Wolfer, J. (2009). Therapeutics. In R.L. Peiffer & S.M. Petersen-Jones, *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach*. (4th ed.). (pp. 50-57, 63). London: Saunders Elsevier.
- Gum, G.G. & MacKay, E.O. (2013). Physiology of the eye. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 171-178). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Hendrix, D.V.H. (2013). Diseases and surgery of the canine anterior uvea. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 1174). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2004). Sistemas fotorreceptor e audiorreceptor. In L.C. Junqueira & J. Carneiro, *Histologia básica*. (10^a edição). (pp. 453-454). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.
- Kern, T.J. (2006). Diseases of the cornea and sclera. In S.J. Birchard & R.G. Sherding, *Saunders manual of small animal practice*. (3rd ed.). (pp. 1347, 1350-1355). Missouri: Saunders.
- Kierszenbaum, A. & Tres, L. (2012). Sensory organs: vision and hearing. In A. Kierszenbaum & L. Tres, *Histology and cell biology: an introduction to pathology*. (3rd ed.). (pp. 261-263). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Kim, J.Y., Won, H. & Jeong, S. (2009). A Retrospective Study of Ulcerative Keratitis in 32 Dogs. Acedido em Nov. 20, 2018, disponível em: <http://www.jarvm.com/articles/Vol7Iss1n2/ulcer.pdf>
- Kirschner, S.E. (1990). Persistent Corneal Ulcers: What to Do When Ulcers Won't Heal. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Ophthalmology*, 20(3), 627.
- Ledbetter, E.C. & Gilger, B.C. (2013). Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 976-983, 987-1010). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Lim, C.C. (2015). Cornea. In C.C. Lim, *Small animal ophthalmic atlas and guide*. (pp. 109). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Maggs, D.J. (2002). Laboratory investigation of ophthalmic disease. In S. Petersen-Jones & S. Crispin, *BSAVA manual of small animal ophthalmology*. (2nd ed.). (pp. 27). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Maggs, D.J. (2008). Basic diagnostic techniques. In D.J. Maggs, P.E. Miller & R. Ofri, *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (4th ed.). (pp. 81-84, 87-88, 98-100). Missouri: Saunders.
- Maggs, D.J. (2008). Cornea and sclera. In D.J. Maggs, P.E. Miller & R. Ofri, *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (4th ed.). (pp. 175-194). Missouri: Saunders.
- Maggs, D.J. (2008). Eyelids. In D.J. Maggs, P.E. Miller & R. Ofri, *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (4th ed.). (pp. 107-114). Missouri: Saunders.

- Maggs, D.J. (2008). Ocular pharmacology and therapeutics. In D.J. Maggs, P.E. Miller & R. Ofri, *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (4th ed.). (pp. 33-34, 45-48, 55-56). Missouri: Saunders.
- Magno, D. (2010). *A utilização da bandagem líquida ocular em 10 canídeos com úlcera de córnea descemética*. Relatório final de curso do Certificado de Estudos Superiores em Oftalmologia Veterinária. Toulouse: Escola Nacional de Veterinária de Toulouse.
- Magno, D. (2011). Artigo - Uso de bandagem ocular líquida em oftalmologia veterinária. Acedido em Jun. 4, 2018, disponível em: <https://www.hospitalveterinario.pt/pt/noticia/38/artigo-uso-de-bandagem-ocular-liquida-em-oftalmologia-veterinaria/>
- Maia, C., Catarino, A.L., Almeida, B., Ramos, C., Campino, L. & Cardoso, L. (2016). Emergence of *Thelazia callipaeda* Infection in Dogs and Cats from East-Central Portugal [abstract] [versão eletrónica]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 63(4). Acedido em Dez. 26, 2018, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25382165>
- Miller, P.E. (2008). Structure and function of the eye. In D.J. Maggs, P.E. Miller & R. Ofri, *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (4th ed.). (pp. 2, 12-17). Missouri: Saunders.
- Moore, P.A. (2003). Diagnosis and management of chronic corneal epithelial defects (indolent corneal ulcerations). *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(3), 171.
- Mould, J.R.B. (2002). Ophthalmic examination. In S. Petersen-Jones & S. Crispin, *BSAVA manual of small animal ophthalmology*. (2nd ed.). (pp. 9). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Mould, J.R.B. (2002). The orbit and globe. In S. Petersen-Jones & S. Crispin, *BSAVA manual of small animal ophthalmology*. (2nd ed.). (pp. 73). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Murphy, C.J., Samuelson, D.A. & Pollock, R.V.H. (2012). The eye. In H.E. Evans & A. de Lahunta, *Miller's anatomy of the dog*. (4th ed.). (pp. 748-750, 766-769). Missouri: Saunders.
- Njaa, B.L. & Wilcock, B.P. (2013). Orelha e Olhos. In Zachary, F. & McGavin, M.D., *Bases da patologia em veterinária*. (5^a edição). (pp. 1196-1214) Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda..
- O'Neill, D.G., Lee, M.M., Brodbelt D.C., Church, D.B. & Sanchez R.F. (2017). Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management. *Canine Genetics and Epidemiology*, 4(5), 1-10.
- Petersen-Jones, S. (2002). The eyelids and nictitating membrane. In S. Petersen-Jones & S. Crispin, *BSAVA manual of small animal ophthalmology*. (2nd ed.). (pp. 80, 82, 88-90). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

- Petersen-Jones, S. (2011). Conjunctival Grafting - American College of Veterinary Surgeons. Acedido em Maio 3, 2018, disponível em: <https://www.acvs.org/files/proceedings/2011/data/papers/086.pdf>
- Powell, C.C. (2001). Vision-threatening corneal ulcers. In W.E. Wingfield, *Veterinary emergency medicine secrets*. (2nd ed.). (pp. 167-168). Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.
- Powell, C.C. (2002). Acute ocular trauma. In R.C. Riis, *Small animal ophthalmology secrets*. (pp. 208). Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.
- Rankin, A. (2013). Clinical pharmacology and therapeutics, Part 3: Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 410). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Regnier, A. (2013). Clinical pharmacology and therapeutics, Part 1: Drug delivery and pharmacokinetics. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. 356-357). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Renwick, P.W. & Petersen-Jones, S.M. (2009). Orbital and ocular pain. In R.L. Peiffer & S.M. Petersen-Jones, *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach*. (4th ed.). (pp. 215-223). London: Saunders Elsevier.
- Rosolen, S.G., Multari, D., Woods, M. & Jongh, O. (2009). Diagnostics. In R.L. Peiffer & S.M. Petersen-Jones, *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach*. (4th ed.). (pp. 17, 29). London: Saunders Elsevier.
- Samuelson, D.A. (2013). Ophthalmic anatomy. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp.39-40, 46-76). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Silva, E.G., Powell, C.C., Gionfriddo, J.R., Ehrhart, E.J. & Hill, A.E. (2011). Histologic evaluation of the immediate effects of diamond burr debridement in experimental superficial corneal wounds in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 14(5), 285-289.
- Townsend, W., Bedford, P. & Jones, G. (2009). Abnormal appearance. . In R.L. Peiffer & S.M. Petersen-Jones, *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach*. (4th ed.). (pp. 68-71, 101). London: Saunders Elsevier.
- Vieira, L., Rodrigues, F.T., Costa, A., Diz-Lopes, D., Machado, J., Coutinho, T., Tuna, J., Latrofa, M.S., Cardoso, L. & Otranto, D. (2012). First report of canine ocular thelaziosis by *Thelazia callipaeda* in Portugal. *Parasites & Vectors*, 5(1), 1-4.
- Wilcock, B.P. (2008). General pathology of the eye. In D.J. Maggs, P.E. Miller & R. Ofri, *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (4th ed.). (pp. 62, 66-69, 73-77, 79). Missouri: Saunders.
- Wilkie, D.A. & Whittaker, C. (1997). Surgery of the cornea. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(5), 1074.
- Woerdt, A. (2002). Corneal erosions (indolent ulcers). In R.C. Riis, *Small animal ophthalmology secrets*. (pp. 41, 44). Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.

ANEXOS

Anexo 1: Distribuição da etiologia da ulceração corneana pelas raças caninas observadas no presente estudo.

Raça		Etiologia			
		Desconhecida	Primária	Secundária	Presumivelmente secundária
Basset Hound	N	1	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%
Boxer	N	1	1	0	1
	% na raça	33,3%	33,3%	0%	33,3%
Braco	N	1	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%
Braco Húngaro	N	1	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%
Bulldog Americano	N	0	0	0	1
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%
Bulldog Francês	N	3	3	0	0
	% na raça	50,0%	50,0%	0%	0%
Bulldog Inglês	N	3	0	2	2
	% na raça	42,9%	0%	28,6%	28,6%
Caniche	N	3	4	0	1
	% na raça	37,5%	50,0%	0%	12,5%
Caniche Toy	N	0	1	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%
Chihuahua	N	0	1	2	0
	% na raça	0%	33,3%	66,7%	0%
Cocker Americano	N	2	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%
Cocker Spaniel	N	0	0	1	1
	% na raça	0%	0%	50,0%	50,0%
Golden Retriever	N	0	1	1	0
	% na raça	0%	50,0%	50,0%	0%
Indeterminada	N	1	1	5	2
	% na raça	11,1%	11,1%	55,6%	22,2%
Jack Russel Terrier	N	0	0	0	1
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%
Labrador	N	0	0	0	1
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%
Papillon	N	0	0	1	0
	% na raça	0%	0%	100,0%	0%
Pequinois	N	0	0	1	2
	% na raça	0%	0%	33,3%	66,7%
Pinscher	N	1	1	0	0
	% na raça	50,0%	50,0%	0%	0%
Pug	N	2	0	0	1
	% na raça	66,7%	0%	0%	33,3%
Shih Tzu	N	3	0	2	2
	% na raça	42,9%	0%	28,6%	28,6%
Vizsla	N	0	1	0	1
	% na raça	0%	50,0%	0%	50,0%
West Highland White Terrier	N	0	0	0	1
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%
Yorkshire	N	0	0	0	1
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%

Anexo 2: Distribuição do tipo de úlcera corneana pelas raças caninas observadas no presente estudo.

Raça		Tipo de úlcera				
		Estromal superficial	Estromal profunda	Pré-descemética	Descemética	Perfurante
Basset Hound	N	0	0	0	1	0
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%	0%
Boxer	N	2	0	0	1	0
	% na raça	66,7%	0%	0%	33,3%	0%
Braco	N	0	0	1	0	0
	% na raça	0%	0%	100,0%	0%	0%
Braco Húngaro	N	0	0	0	1	0
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%	0%
Bulldog Americano	N	1	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%
Bulldog Francês	N	4	1	1	0	0
	% na raça	66,7%	16,7%	16,7%	0%	0%
Bulldog Inglês	N	4	1	0	1	1
	% na raça	57,1%	14,3%	0%	14,3%	14,3%
Caniche	N	7	1	0	0	0
	% na raça	87,5%	12,5%	0%	0%	0%
Caniche Toy	N	0	0	0	1	0
	% na raça	0%	0%	0%	100,0%	0%
Chihuahua	N	2	0	0	1	0
	% na raça	66,7%	0%	0%	33,3%	0%
Cocker Americano	N	1	1	0	0	0
	% na raça	50,0%	50,0%	0%	0%	0%
Cocker Spaniel	N	2	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%
Golden Retriever	N	2	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%
Indeterminada	N	6	1	0	2	0
	% na raça	66,7%	11,1%	0%	22,2%	0%
Jack Russel Terrier	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Labrador	N	1	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%
Papillon	N	0	0	0	0	1
	% na raça	0%	0%	0%	0%	100,0%
Pequinois	N	1	0	0	1	1
	% na raça	33,3%	0%	0%	33,3%	33,3%
Pinscher	N	1	0	0	0	1
	% na raça	50,0%	0%	0%	0%	50,0%
Pug	N	2	1	0	0	0
	% na raça	66,7%	33,3%	0%	0%	0%
Shih Tzu	N	4	1	0	0	2
	% na raça	57,1%	14,3%	0%	0%	28,6%
Vizsla	N	2	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%
West Highland White Terrier	N	1	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%
Yorkshire	N	0	0	1	0	0
	% na raça	0%	0%	100,0%	0%	0%

Anexo 3: Distribuição da etiologia secundária ou presumivelmente secundária da ulceração corneana pelas raças caninas observadas no presente estudo.

Raça		Etiologia secundária ou presumivelmente secundária a...				
		QCS	Traumatismo	Degenerescência endotelial	Degenerescência cristalina	Auto-traumatismo
Boxer	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Bulldog Americano	N	0	0	0	0	1
	% na raça	0%	0%	0%	0%	100,0%
Bulldog Inglês	N	0	4	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Caniche	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Chihuahua	N	1	1	0	0	0
	% na raça	50,0%	50,0%	0%	0%	0%
Cocker Spaniel	N	0	2	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Golden Retriever	N	0	0	1	0	0
	% na raça	0%	0%	100,0%	0%	0%
Indeterminada	N	1	1	2	2	1
	% na raça	14,3%	14,3%	28,6%	28,6%	14,3%
Jack Russel Terrier	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Labrador	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Papillon	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Pequinois	N	0	3	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Pug	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Shih Tzu	N	0	4	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Vizsla	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
West Highland White Terrier	N	0	1	0	0	0
	% na raça	0%	100,0%	0%	0%	0%
Yorkshire	N	1	0	0	0	0
	% na raça	100,0%	0%	0%	0%	0%